

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年9月24日(24.09.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/189734 A1

(51) 国際特許分類:

A61P 3/08 (2006.01) C12N 15/11 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C12Q 1/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) C12N 9/99 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01) A61K 31/7028 (2006.01)
C07H 15/04 (2006.01) A61K 31/7034 (2006.01)
C07H 15/203 (2006.01) A61K 31/704 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/012093

(22) 国際出願日: 2020年3月18日(18.03.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2019-052106 2019年3月20日(20.03.2019) JP

(71) 出願人: 国立大学法人九州大学(KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION) [JP/JP]; 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡7-4-4 Fukuoka (JP).

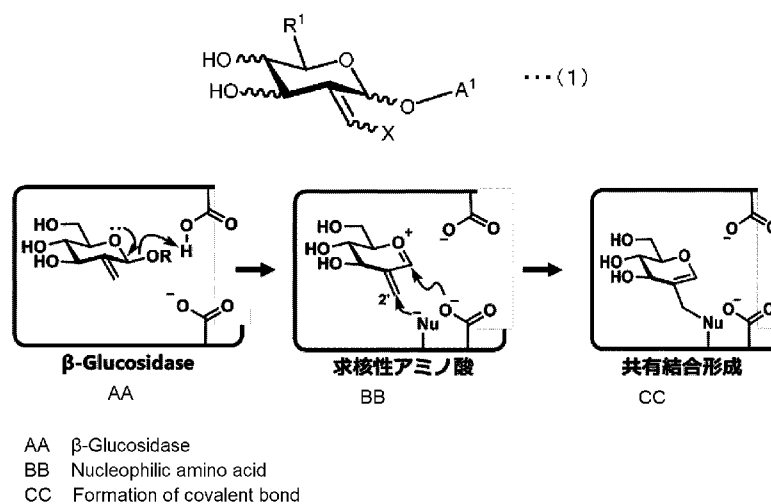
(72) 発明者: 平井 剛(HIRAI Go); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡7-4-4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 木室 佑亮(KIMURO Yusuke); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡7-4-4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 森田 昌樹(MORITA Masaki); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡7-4-4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 土井 一毅(DOI Kazuki); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡7-4-4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

(74) 代理人: ▲高▼津 一也(TAKATSU Kazuya); 〒8100073 福岡県福岡市中央区舞鶴2丁目2番3号サンライフ赤坂Bldg. 4階 Fukuoka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

(54) Title: NOVEL COMPOUND, AND ENZYME INHIBITOR AND ABP COMPRISING RELATED NOVEL COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規化合物、並びにかかる新規化合物を含む酵素阻害剤及びA B P



(57) Abstract: Provided is a compound or salt thereof represented by formula (I) below [In formula (I), R^1 represents $-\text{COOH}$ or $-\text{CY}^1\text{Y}^2\text{OH}$ (where, Y^1 and Y^2 each represent a hydrogen atom or a detectable marker), A^1 represents a sugar or an aglycone, X represents a hydrogen atom, an alkyl group with 1-4 carbon atoms or a halogen atom, and an OH group may be modified].

(57) 要約: 下記式(1) [R^1 は、 $-\text{COOH}$ 又は $-\text{CY}^1\text{Y}^2\text{OH}$ (Y^1 及び Y^2 は、それぞれ水素原子又は検出可能な標識を表す)を表し、 A^1 は、糖又はアグリコンを表し、 X は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基又はハロゲン原子を表し、OH基は修飾されていてもよい。]で示される化合物又はその塩である。

[続葉有]

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：

新規化合物、並びにかかる新規化合物を含む酵素阻害剤及びA B P

技術分野

[0001] 本発明は、新規化合物、並びにかかる新規化合物を含む糖加水分解酵素、糖転移酵素阻害剤及びA B P (Activity-Based Probes: アクティビティベースプローブ) に関する。

背景技術

[0002] 糖加水分解酵素と糖転移酵素は、糖鎖や複合糖質を分解又は合成する酵素であり、病原性細菌の生存や様々な疾患に関わっている。したがって、この酵素阻害剤は、これら疾患の治療薬として利用可能である。例えば、糖加水分解酵素の1つである α -グルコシダーゼは、 α -グルコシド結合を切断する酵素であり、糖尿病やポンペ病などに関与することから、創薬対象となっている。

[0003] また、糖加水分解酵素の阻害剤は、研究ツールとしても利用されている。例えば、 α -グルコシダーゼの解析ツールとして、酵素活性依存的に共有結合を形成するA c t i v i t y - B a s e d P r o b e (A B P) が有効であり、これまでに α -グルコシダーゼのA B Pとしてアジリジンタイプ（例えば、非特許文献1 参照）、環状硫酸エステルタイプ（例えば、非特許文献2 参照）が報告されている。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1: Overkleeft, H. S. et al. ACS Cent. Sci. 2016, 2, 351
非特許文献2: Overkleeft, H. S. et al. ACS Cent. Sci. 2017, 3, 784

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の課題は、糖加水分解酵素又は糖転移酵素の作用を阻害する酵素阻

害剤、及び／又はA B Pとして利用可能な新規化合物を提供することにある。

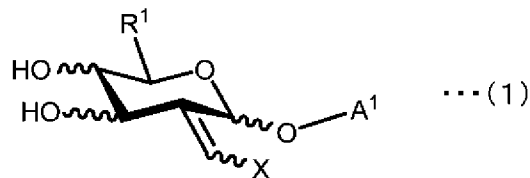
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、糖加水分解酵素又は糖転移酵素が作用する基質の2位水酸基をエキソメチレン基で置き換えた2位エキソメチレン型化合物が、この糖加水分解酵素又は糖転移酵素に対して顕著な阻害活性を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。また、この基質類似構造を有する2位エキソメチレン型化合物は、糖加水分解酵素又は糖転移酵素と不可逆的に結合することを知見した。

[0007] すなわち、本発明は、以下のとおりのものである。

[1] 下記式(1)

[0008] [化1]



[0009] [R¹は、-COOH又は-CY¹Y²OH (Y¹及びY²は、それぞれ水素原子又は検出可能な標識を表す)を表し、A¹は、糖又はアグリコンを表し、Xは、水素原子、炭素数1～4のアルキル基又はハロゲン原子を表し、OH基は修飾されていてもよい。]で示される化合物又はその塩。

[0010] [2] 式(1)のOH基の修飾が、エーテル化、カルボン酸エステル化、硫酸化、硫酸エステル化、リン酸化、又はリン酸エステル化であることを特徴とする[1]記載の化合物又はその塩。

[3] 式(1)のA¹で表されるアグリコンが、脂質又はヌクレオチドであることを特徴とする[1]又は[2]記載の化合物又はその塩。

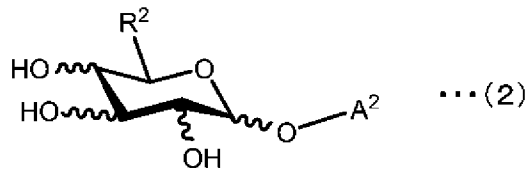
[0011] [4] 式(1)のY¹及びY²で表される検出可能な標識が、アルキニル基を含む標識、ビオチンを含む標識、蛍光標識、化学発光標識、又は放射性同位体標識であることを特徴とする[1]～[3]のいずれか記載の化合物又は

その塩。

[5] [1] ~ [4] のいずれか記載の化合物又はその塩を含み、糖加水分解酵素又は糖転移酵素の作用を阻害することを特徴とする酵素阻害剤。

[6] 下記式 (2)

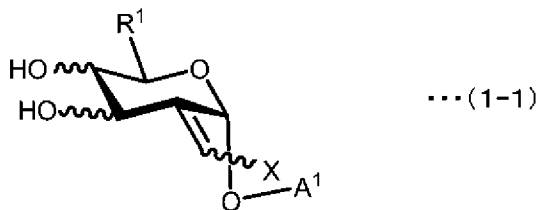
[0012] [化2]



[0013] [R^2 は、 $-COOH$ 又は $-CH_2OH$ を表し、 A^2 は、糖又はアグリコンを表し、 OH 基は修飾されていてもよい。] で示される基質化合物に作用する糖加水分解酵素又は糖転移酵素の作用を阻害することを特徴とする [5] 記載の酵素阻害剤。

[7] 下記式 (1-1)

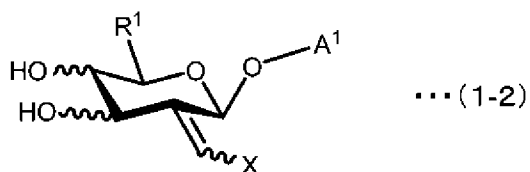
[0014] [化3]



[0015] で示される化合物又はその塩を含み、 α -グリコシダーゼの作用を阻害することを特徴とする [5] 又は [6] 記載の酵素阻害剤。

[8] 下記式 (1-2)

[0016] [化4]

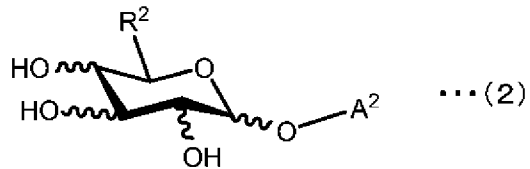


[0017] で示される化合物又はその塩を含み、 β -グリコシダーゼの作用を阻害することを特徴とする [5] 又は [6] 記載の酵素阻害剤。

[9] [1] ~ [4] のいずれか記載の化合物又はその塩を含むことを特徴とする A B P (アクティビティベースプローブ) 。

[1 0] 下記式 (2)

[0018] [化5]

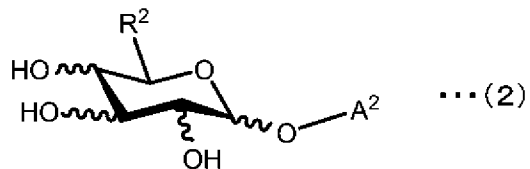


[0019] [R ² は、 - C O O H 又は - C H ₂ O H を表し、 A ² は、糖又はアグリコンを表し、 O H 基は修飾されていてもよい。] で示される基質化合物に作用する酵素を検知することを特徴とする [9] 記載の A B P 。

[1 1] [9] 又は [1 0] 記載の A B P を用いて、基質化合物に作用する酵素を検知することを特徴とする酵素の検知方法。

[1 2] 基質化合物が、下記式 (2)

[0020] [化6]

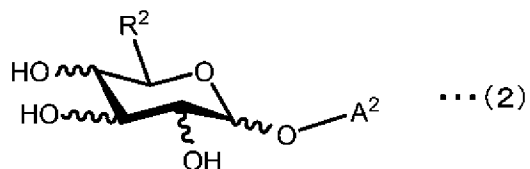


[0021] [R ² は、 - C O O H 又は - C H ₂ O H を表し、 A ² は、糖又はアグリコンを表し、 O H 基は修飾されていてもよい。] で示される化合物であることを特徴とする [1 1] 記載の酵素の検知方法。

[0022] [1 3] [9] 又は [1 0] 記載の A B P を用いて、酵素が作用する基質化合物を検知することを特徴とする基質化合物の検知方法。

[1 4] 基質化合物が、下記式 (2)

[0023] [化7]



[0024] $[R^2$ は、 $-COOH$ 又は $-CH_2OH$ を表し、 A^2 は、糖又はアグリコンを表し、 OH 基は修飾されていてもよい。]で示される化合物であることを特徴とする[13]記載の基質化合物の検知方法。

発明の効果

[0025] 本発明の新規化合物は、糖加水分解酵素、糖転移酵素阻害剤及び／又はA B Pとして有用である。

図面の簡単な説明

[0026] [図1]本発明の化合物が、糖加水分解酵素(β -グルコシダーゼ)と共有結合形成するメカニズムを説明する図である。

[図2]酵母由来の α -グルコシダーゼに対する本発明の化合物の阻害活性を示す図である。

[図3]酵母由来の α -グルコシダーゼに対する本発明の化合物の不可逆的阻害活性(透析前後)を示す図である。

[図4]酵母由来の α -グルコシダーゼに対する本発明のビニルハライド構造をもつ化合物の阻害活性を示す図である。

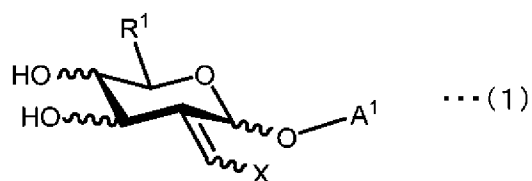
[図5]酵母由来の α -グルコシダーゼに対する本発明のビニルハライド構造(B r)をもつ化合物の阻害活性(濃度依存性)を示す図である。

[図6]酵母由来の α -グルコシダーゼに対する本発明のビニルハライド構造(C l)をもつ化合物の阻害活性(濃度依存性)を示す図である。

発明を実施するための形態

[0027] 本発明の化合物は、下記式(1)示される化合物又はその塩である(以下、本発明の化合物(1)ということがある)。

[化8]



[0028] 式(1)中の OH 基(R^1 及び A^1 に含まれる OH 基を含む)は、修飾され

ていてもよい。OH基の修飾態様としては、OH基部分が、例えば、エーテル化 ($-OR$)、カルボン酸エステル化 ($-OCOR$)、硫酸化 ($-OSO_3H$)、硫酸エステル化 ($-OSO_2(OR)$)、リン酸化 ($-OPO(OH)_2$)、リン酸エステル化 ($-OPO(OH)(OR)$)、 $-OPO(OR)_2$ 等されたものを挙げることができる。各OH基の修飾態様は、同一でも異なってもよい。なお、ここで示されるRは、アルキル基、アリール基、アラルキル基等であり、1つの基に2つの置換基Rを有する場合は、同一であっても異なってもよい。アルキル基としては、炭素数1~4のアルキル基が好ましく、アリール基としては、炭素数6~12のアリール基が好ましく、アラルキル基としては、炭素数7~16のアラルキル基が好ましい。

[0029] 式(1)中、 R^1 は、 $-COOH$ 又は $-CY^1Y^2OH$ を表す。 Y^1 及び Y^2 は、それぞれ水素原子又は検出可能な標識を表す。検出可能な標識を導入する場合は、通常、 Y^1 及び Y^2 のいずれか一方に導入すればよい。

[0030] 検出可能な標識としては、化学的な手法で検出できる標識であれば特に制限されるものではなく、例えば、アルキニル基を含む標識、ビオチンを含む標識、蛍光標識、化学発光標識、放射性同位体標識等を挙げるができる。ここで、アルキニル基とは、1つ以上の三重結合を含むアルキル基をいう。

[0031] ビオチンを含む標識としては、アビジンと特異的に結合するものであれば特に制限されるものではなく、ビオチンの誘導体を含むものであってもよい。

[0032] 蛍光標識としては、フルオレセイン、クマリン、エオシン、フェナントロリン、ピレン、ローダミン、インドシアニン、キノキサリン等やそれらの誘導体を挙げることができる。

[0033] 化学発光標識としては、ルミノール、イソルミノール、ロフィン、ルシゲニン、過シュウ酸エステル等を挙げることができる。

[0034] 放射性同位体としては、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 等を挙げるができる。

[0035] A¹は、糖又はアグリコンを表す。

糖としては、例えば、グルコース、ガラクトース、グルクロン酸、N-アセチルグルコサミン、グルコサミン、マンノース、キシロース、N-アセチルガラクトサミン、ガラクトサミン、N-アセチルマンノサミン、マンノサミン等の単糖、又はこれら単糖から構成されるオリゴ糖若しくは多糖（糖鎖）等を挙げることができる。酸素原子との結合の位置は、標的とする酵素の基質と同一であることが好ましく、阻害剤やABPとして用いる場合にはこの結合が重要となる。なお、糖は、修飾されていてもよい。

[0036] アグリコンとしては、種々の原子団を挙げることができ、脂肪族化合物、芳香族化合物、脂質、タンパク質、核酸、ヌクレオチド、合成高分子等を挙げることができる。この中でも、脂質、ヌクレオチドが好ましい。脂質としては、例えば、グリセロ脂質、スフィンゴ脂質、ステロール等を挙げることができ、より具体的には、エルゴステロール、セラミド、ウリジン二リン酸を挙げることができる。例えば、アグリコンがエルゴステロールの場合、エルゴステリルグルコシド分解酵素（EGC r P 2）の阻害剤となり得る。

[0037] 式（1）中、Xは、水素原子、炭素数1～4のアルキル基又はハロゲン原子を表す。炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基等を挙げることができ、メチル基が好ましい。また、ハロゲン原子としては、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができ、塩素原子、臭素原子が好ましく、塩素原子が特に好ましい。Xが上記のいずれの基であっても阻害剤及びABPとして用いることができるが、Xが水素原子の場合、ABPとしてより有用であり、Xが水素原子以外の場合、特にハロゲン原子の場合に、阻害剤としてより有用である。

[0038] 本発明の化合物（1）が塩の場合、薬学的に許容される塩であることが好ましい。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、リジン塩、アルギニン塩を挙げることができる。

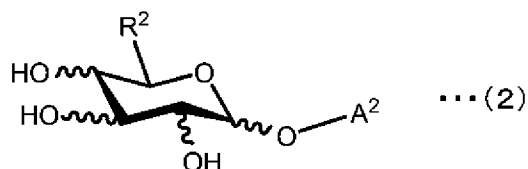
[0039] 本発明の化合物には、化合物（1）の各種異性体、その混合物、ラセミ体

等も含まれる。

[0040] 本発明の化合物（１）は、糖加水分解酵素又は糖転移酵素阻害剤として用いることができる。

すなわち、本発明の酵素阻害剤は、本発明の化合物（１）を含むものであり、例えば、下記式（２）で示される化合物（以下、基質化合物（２）ということがある）に作用する加水分解酵素、転移酵素の作用を阻害する。本発明の酵素阻害剤に含まれる本発明の化合物（１）は、糖加水分解酵素、糖転移酵素の作用する基質の２位水酸基をエキソメチレン基で置き換えた基質類似構造を有するものであり、基質化合物に応じて適宜変更することにより各種阻害剤を製造することができる。なお、本発明の化合物（１）は、基質化合物の２位にエキソメチレン基が導入された一見すると単純な構造であるが、基質化合物の２位の位置には水酸基が存在しており、この位置にメチレン基を導入しようとするとの発想は今までにないものである。

[0041] [化9]



[0042] 式（２）中、R²は、-COOH又は-CH₂OHを表す。

A²は、糖又はアグリコンを表し、具体的には、上記本発明の化合物（１）のA¹と同様のものを挙げるることができる。ここで、A²は、好ましくはA¹と同一である。さらに、基質化合物（２）のその他の部分の構造も、好ましくは化合物（１）と同一である（ただし、２位のエキソメチレン基、並びに標識Y¹及びY²を除く）。

[0043] すなわち、本発明の化合物（１）を含む酵素阻害剤は、化合物（１）により近い構造の基質化合物に作用する酵素をより有効に阻害する。例えば、マルトース型化合物（１）含む糖加水分解酵素阻害剤は、マルトース型基質化合物（２）に作用する酵素の分解作用をより有効に阻害する。一方、イソマルトース型化合物（１）含む糖加水分解酵素阻害剤は、イソマルトース型基

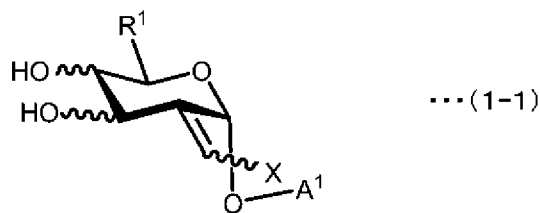
質化合物（２）に作用する酵素の分解作用をより有効に阻害する。

本発明の酵素阻害剤は、標的酵素の基質でありながら、活性中心もしくはその近傍と共有結合を形成し、酵素活性を不可逆的に阻害するものであり、自殺基質（suicide substrate）又はmechanism-based inhibitorとも称されるものである。

[0044] なお、式（２）中のOH基（ R^2 及び A^2 に含まれるOH基を含む）は、本発明の化合物（１）と同様に、修飾されていてもよい。

[0045] 下記式（１－１）

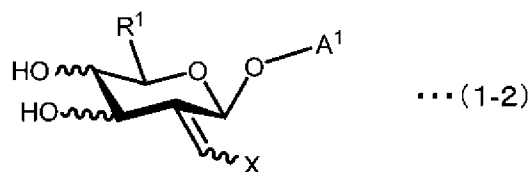
[化10]



[0046] で示される化合物又はその塩を含む本発明の糖加水分解酵素阻害剤は、 α -グリコシダーゼ、好ましくは α -グルコシダーゼの分解作用を有効に阻害することができる。

[0047] 一方、下記式（１－２）

[化11]



[0048] で示される化合物又はその塩を含む本発明の糖加水分解酵素阻害剤は、 β -グリコシダーゼ、好ましくは β -グルコシダーゼの分解作用を有効に阻害することができる。

すなわち、本発明の化合物（１）は、基質化合物の α 体、 β 体を区別して阻害することができる。

[0049] また、式（１－１）又は（１－２）で示される化合物又はその塩を含む本発明の糖転移酵素阻害剤は、グリコシルトランスフェラーゼ、好ましくはグ

ルコシルトランスフェラーゼの糖鎖合成作用を有効に阻害することができる。

[0050] さらに、本発明の化合物（１）は、ＡＢＰとして用いることができる。

すなわち、本発明のＡＢＰは、本発明の化合物（１）を含むものであり、例えば、基質化合物（２）に作用する酵素（基質化合物（２）に活性な酸素）を検知する。すなわち、本発明の化合物（１）は、化合物（１）と類似構造の基質化合物に対応する酵素に特異的に作用すると共に、その作用の際に酵素が不可逆的に結合することから、ある調査対象の酵素が作用する基質化合物を特定（検知）することができる。同様に、ある調査対象の基質化合物に作用する酵素を特定（検知）することができる。

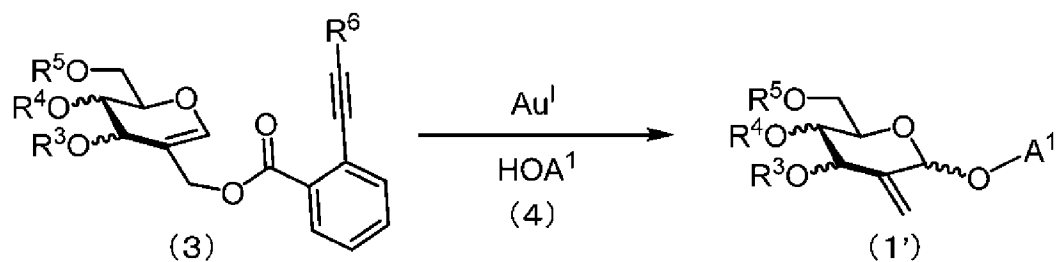
[0051] 従来のＡＢＰは単糖構造であり、酵素と基質との関係（酵素が作用する基質の具体的な構造）を厳密に解析することができなかったが、本発明のＡＢＰは、酵素と基質の具体的な構造の関係を厳密に解析することができる。

[0052] 本発明の化合物（１）は、基質化合物を分解する酵素と、図１に示するようなメカニズムで共有結合形成し、不可逆的に結合していると考えられる。なお、このメカニズムは、現段階で発明者が考えているメカニズムであり、本発明の範囲を制限するものではない。

[0053] 次に、本発明の化合物（１）の製造方法について説明する。

本発明の化合物（１）は、例えば、金触媒の存在下、以下に示す反応式により反応させて化合物（１'）を製造し、必要に応じて脱保護、さらに必要に応じて修飾することにより製造することができる。

[0054] [化12]



[0055] 上記 $\text{R}^3 \sim \text{R}^5$ は保護基を表す。保護基としては、p - メトキシベンジル基

(PMB)などのベンジルエーテル系保護基、ピコリン酸基(Pico)、トリアルキルシリル基などのシリルエーテル系保護基等を挙げることができる。例えば、 α 体の化合物(1')を製造する場合には、3位、4位及び6位のOH基をp-メトキシベンジル基で保護することが好ましい。また、 β 体の化合物(1')を製造する場合には、3位及び4位のOH基をp-メトキシベンジル基で保護すると共に、6位の水酸基をピコリン酸基で保護することが好ましい。

[0056] R⁶は、有機基を表す。有機基としては、特に制限はなく、例えば炭素数1～6のアルキル基を挙げることができ、ブチル基、シクロプロピル基が好ましい。

[0057] 具体的に、化合物(1')を製造するには、例えば、アルゴンガス等の不活性ガスの雰囲気下、化合物(3)及び化合物(4)を溶解した有機溶媒(例えば、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒)溶液に、触媒を溶解した有機溶媒(例えば、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒)溶液を加える。なお、有機溶媒溶液には、脱水剤として、例えばモレキュラーシーブを添加することが好ましい。

[0058] 本発明の化合物(1)の製造方法に用いる触媒としては、1価の金の塩又は錯体(Au^I)であれば特に制限されるものではなく、例えば、PPH₃AuNTf₂、PPH₃AuOTf等を挙げることができる。

[0059] 反応温度としては、-78～30℃程度であり、0～25℃程度が好ましい。反応時間としては、反応温度等の他の条件にもよるが、例えば、0.5～48時間程度であり、1～24時間程度が好ましく、1～12時間程度がさらに好ましい。

実施例

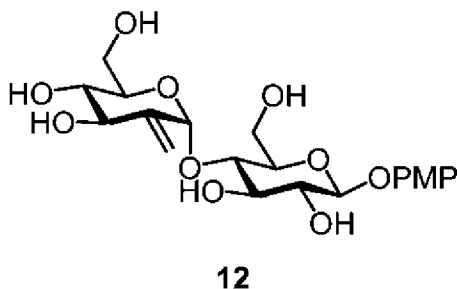
[0060] 以下、本発明の具体的な実施例を説明するが、本発明の範囲はこれらの例に制限されるものではない。

[0061] [実施例1]

下記に示す本発明の α -マルトース型化合物を製造した。なお、PMPは

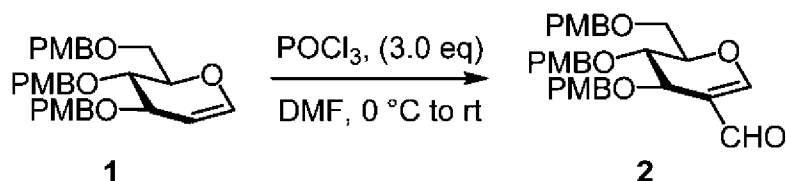
、p-メトキシフェニル基である。

[0062] [化13]



[0063] (α 体製造用ドナーの合成)

[化14]



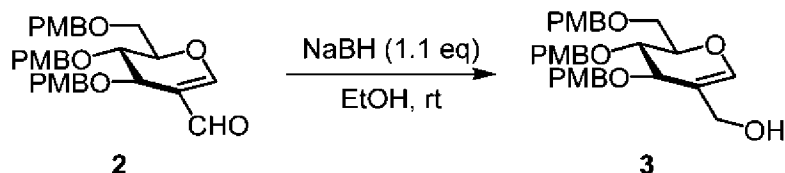
[0064] 窒素雰囲気下、化合物 1 (3.39 g, 6.69 mmol) の DMF 溶液 (42 ml) を氷冷下、塩化ホスホリル (1.9 ml, 20 mmol) を滴下した。0 °C から室温までゆっくり昇温しながら、18 時間半撈拌した後、反応溶液を冷やしたジエチルエーテルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液に流し込んだ。ジエチルエーテルで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、化合物 2 (1.52 g, 43%、Roudias, M.; Vallee, F.; Martel, J.; Paquin, J.-F. J. Org. Chem. 2018, 83, 8731 に記載の化合物) を黄色油状物質として得た。

[0065] (化合物 2)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 4.66 (ddt, J = 7.9, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.45

(d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.381 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.378 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 2.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.76 (dd, $J = 2.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.8, 4.3$ Hz, 1H).

[0066] [化15]



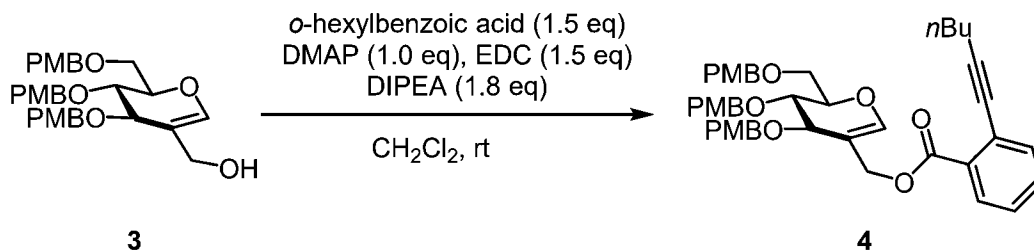
[0067] 化合物2 (1.52 g, 2.85 mmol) のエタノール溶液 (35 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (0.12 g, 3.2 mmol) の水溶液 (9 ml) を加えた。室温で2時間攪拌した後、水を加え反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、化合物3 (1.22 g, 80%) を無色油状物質として得た。

[0068] (化合物3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18–4.13 (m, 2H), 4.02 (dd, $J = 12.1, 8.5$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 12.1, 2.8$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 7.0, 5.2$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.74 (dd, $J = 10.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 10.5, 3.7$ Hz, 1H), 1.94 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H).

[0069]

[化16]



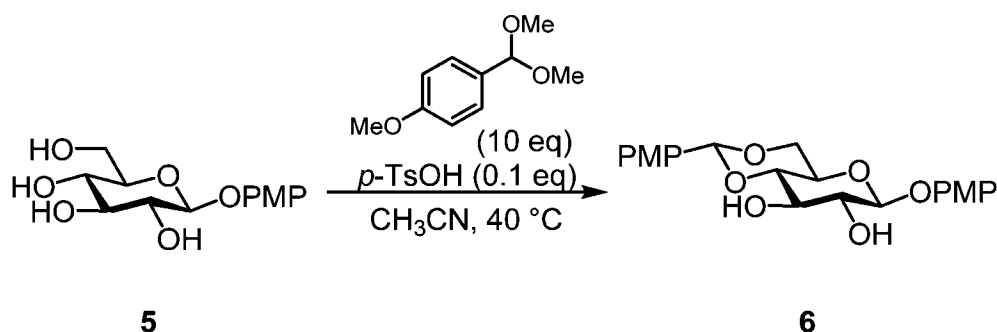
[0070] 化合物3 (1.02 g, 1.89 mmol) のジクロロメタン溶液 (21 ml) に *o*-ヘキシル安息香酸 (0.57 g, 2.8 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.58 g, 3.0 mmol)、*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (0.23 g, 1.9 mmol)、及び *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.6 ml, 3.4 mmol) を加えた。室温で12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで抽出、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、化合物4 (1.22 g, 90%) を無色状物質として得た。

[0071] (化合物4)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.26–7.22 (m, 3H), 7.18 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.17 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.84 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.78 (br d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.21–4.19 (m, 2H), 3.92 (dd, $J = 6.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (dd, $J = 10.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.63–1.58 (m, 2H), 1.51–1.44 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[0072] (アクセプターの合成)

[化17]

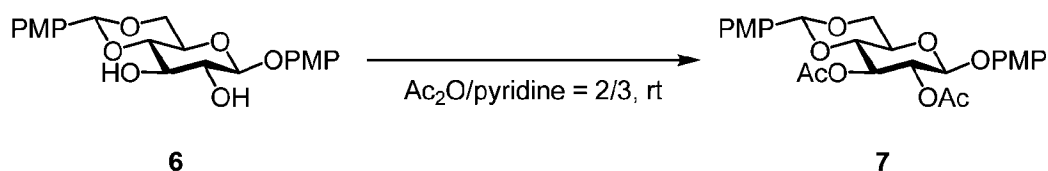


[0073] 化合物5 (1.02 g, 3.55 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (68 mg, 0.36 mmol) のアセトニトリル溶液 (23 ml) に p-アニスアルデヒドジメチルアセタール (6.0 ml, 36 mmol) を加えた。40 °Cで3時間加熱し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで抽出、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール=500/1) で精製し、化合物6 (1.43 g, 100%) を白色非結晶質固体として得た。

[0074] (化合物6)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.90 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.89 (td, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.82–3.74 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.53 (td, $J = 9.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, OH), 2.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, OH).

[0075] [化18]

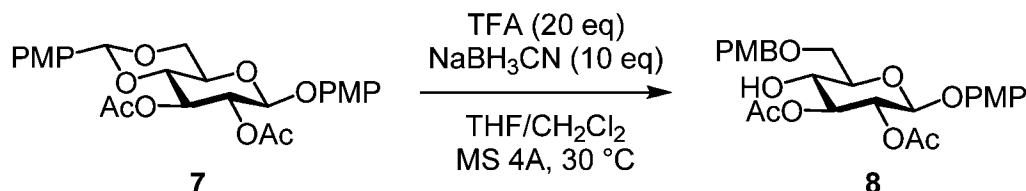


[0076] 化合物6 (1.43 g, 3.55 mmol) のピリジン溶液 (21 ml) に無水酢酸 (14 ml) を加えた。室温で14時間半攪拌し、反応溶液をトルエンで共沸した (2回)。得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム) で精製し、化合物7 (1.71 g, 99%) を白色固体として得た。

[0077] (化合物7)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.95 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.88 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.83 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.38 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 9.5, 7.6$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 10.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.85–3.67 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (td, $J = 9.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

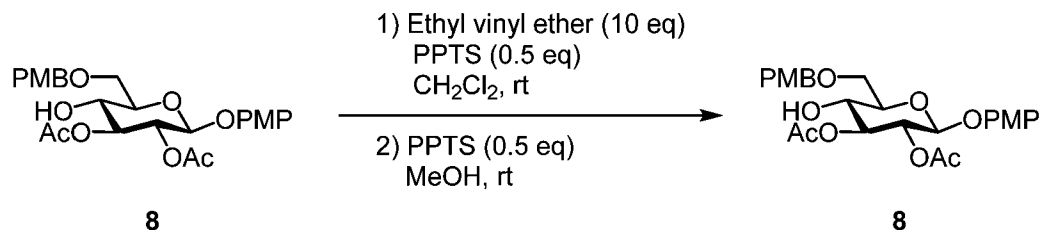
[0078] [化19]



[0079] モレキュラーシーブス4 Å存在下、化合物7 (1.71 g, 3.5 mmol) のテトラヒドロフラン (34 ml) とジクロロメタン溶液 (60 ml) にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.2 g, 35.0 mmol) を加え、トリフルオロ酢酸 (5.4 ml, 70 mmol) を滴下した。30℃で2時間加熱した後、ジクロロメタンで希釈し、セライトろ過により固形物をろ別した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製し、化合物8 (1.70 g, 99%、シアノ水素化ホウ素ナトリウム由来の不純物込み) を白色固体として得た。

[0080] 続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム由来の不純物を除去するため下記の処理を行った。

[化20]



[0081] 窒素雰囲気下、化合物 8 (1.70 g, 3.47 mmol) と p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (0.44 g, 1.7 mmol) のジクロロメタン溶液 (30 ml) にエチルビニルエーテル (3.3 ml, 35 mmol) を加えた。室温で 12 時間攪拌し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、エトキシエチル保護体 9 (1.43 g) を無色油状物質として得た。ESI-Mass によって目的物の生成を確認した。

HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_{11}$ ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ 585.2306, found 585.2301.

[0082] 上記のエトキシエチル保護体 9 (0.69 g) のメタノール溶液 (15 ml) に p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (35.7 mg, 0.14 mmol) を加えた。室温で 3 時間 30 分攪拌し、反応溶液をジクロロメタンで希釈後、反応溶媒を減圧留去した。残渣を氷冷した酢酸エチル/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液に流し込み、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製し、化合物 8 (0.50 g, 2 段階収率 58%) を無色油状物質として得た。

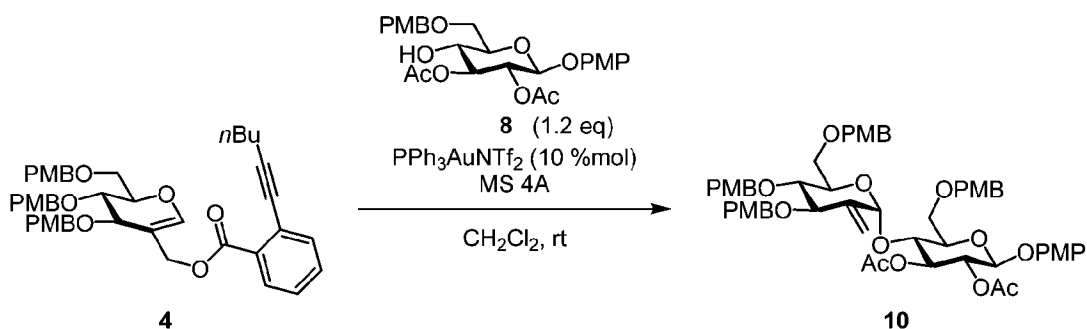
[0083] (化合物 8)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.96 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.88 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.82 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H),

5.15 (dd, $J = 9.6, 7.6$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.84–3.77 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (dt, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

[0084] (マルトース類縁体合成：ドナーとアクセプターの結合)

[化21]



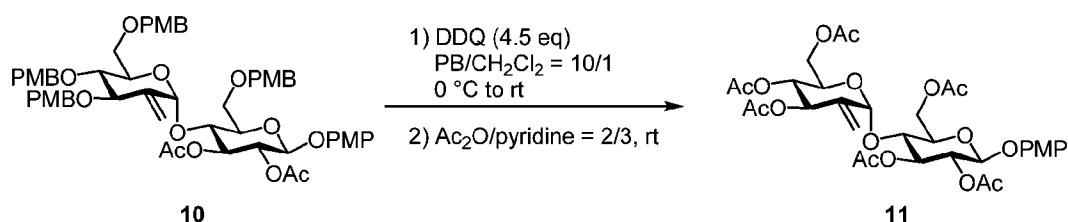
[0085] 金錯体 $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (4.5 mg, $2.9 \mu\text{mol}$) とモレキュラーシーブス 4 Å にアクセプター 8 (34.0 mg, $69.3 \mu\text{mol}$) と化合物 4 (39.5 mg, $54.8 \mu\text{mol}$) のジクロロメタン溶液 (1.2 ml) を加えた。室温で 1 時間半攪拌後、ジクロロメタンで希釈し、セライトろ過により固形物をろ別した。溶媒で減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：ヘキサン／酢酸エチル = 2 / 1) と高速液体クロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル = 50 / 50) で精製し、化合物 10 (12.9 mg, 23%) を無色油状物質として得た。(ROESY 測定により 1' 位と 3' 位の ROE 相関が観察されなかったことから立体化学を決定した。)

[0086] (化合物 10)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.22–7.19 (m, 4H), 7.03 (brd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.83–6.77 (m, 8H), 5.30 (s, 1H), 5.25 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.20 (brs, 1H), 5.13 (dd, $J = 9.5, 7.8$ Hz, 1H), 5.01 (brs, 1H), 4.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H),

4.46 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.25 (brd, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.99–3.70 (m, 3H), 3.64–3.57 (m, 2H), 3.51–3.47 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

[0087] [化22]



[0088] 化合物10 (22.2 mg, 42.0 μ mol) のジクロロメタン／リン酸緩衝液 (pH 7) = 10／1 (1 ml) 混合溶液に氷冷下、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-p-ベンゾキノン (51.0 mg, 0.23 mmol) を加えた。氷浴で30分間攪拌後、室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液クロロホルム／メタノール = 10／1) で粗精製し、粗生成物を得た。

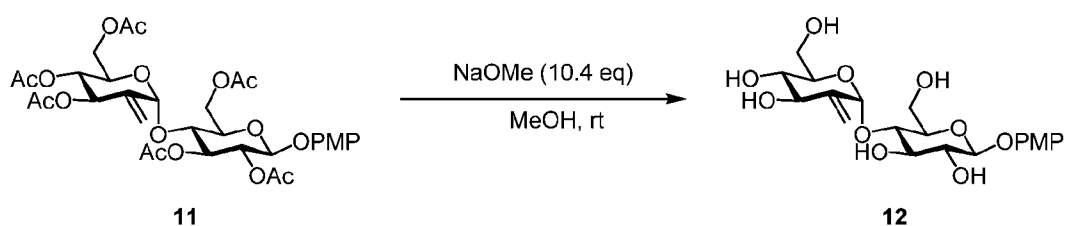
得られた粗生成物のピリジン溶液 (0.51 ml) に無水酢酸 (0.34 ml) を加えた。室温で2時間攪拌し、反応溶液を氷冷した酢酸エチル／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に流し込んだ。混合溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：ヘキサン／酢酸エチル = 1／1) と中圧分取液体クロマトグラフィー (カラム：山善ULTRAPACKS silica-30A、溶離液：ヘキサン／酢酸エチル = 10／90) で精製し、化合物11 (9.8 mg, 2段階収率28%) を無色油状物質として得た。

[0089] (化合物11)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.82 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.78 (brd, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.27 (t, $J = 9$

.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 9.5, 7.6$ Hz, 1H), 5.11 (brd, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.07 (brd, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 9.8, 8.9$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 11.9, 2.1$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 12.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 11.9, 5.8$ Hz, 1H), 4.17 (ddd, $J = 9.8, 4.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 12.5, 2.1$ Hz, 1H) 3.96 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (ddd, $J = 9.5, 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

[0090] [化23]



[0091] 化合物 11 (9.8 mg, 14 μmol) のメタノール溶液 (3.4 ml) に氷冷下、ナトリウムメトキシド (5 M メタノール溶液, 28 μl) を加えた。室温で 3 時間半攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣を Sep-Pak (登録商標) (溶離液: 水/メタノール = 6/1) で精製し、化合物 12 (4.5 mg, 72%) を白色非結晶状固体として得た。

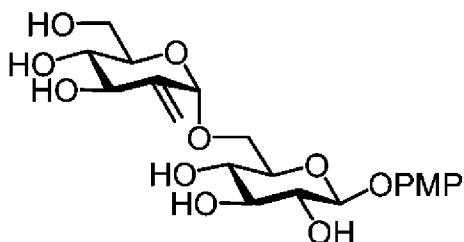
[0092] (化合物 12)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.04 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.83 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.23 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.24 (dt, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 12.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.84–3.77 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 12.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.47 (ddd, $J = 9.5, 4.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 9.2, 7.9$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H).

[0093] [実施例 2]

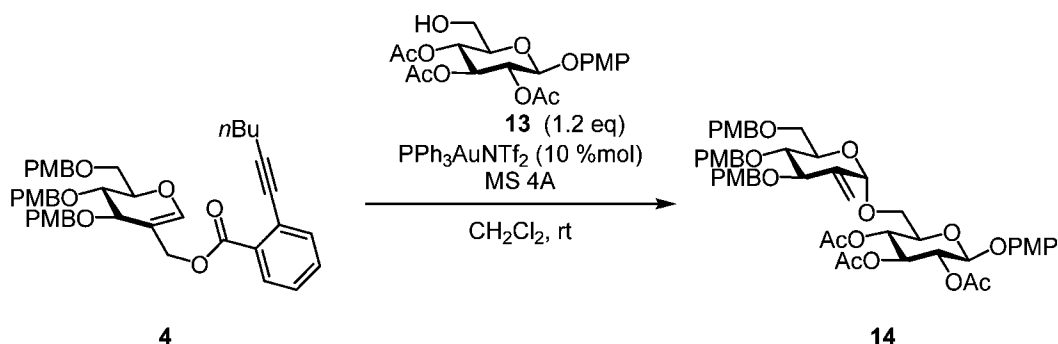
下記に示す本発明の α -イソマルトース型化合物を製造した。なお、PMP は、*p*-メトキシフェニル基である。

[0094] [化24]

**16**

[0095] (イソマルトース類縁体合成：ドナーとアクセプターの結合)

[化25]

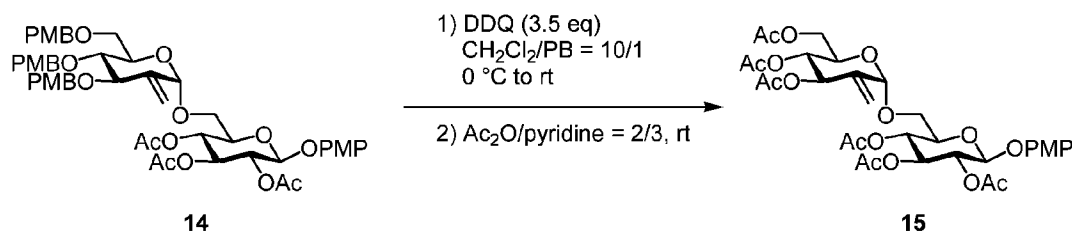


[0096] 金錯体 $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (34.7 mg, 22.1 μmol) とモレキュラーシーブス 4 Å に化合物 13 (Shuihong, C.; Yuguo, D.; Feihong, B.; Guobin, Z. Carbohydrate Research, 2008, 343, 462-469 に記載の化合物) (222 mg, 0.537 mmol) と化合物 4 (320 mg, 0.443 mmol) のジクロロメタン溶液 (9.0 ml) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し、セライトろ過により固形物をろ別した。溶媒で減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：ヘキサン／酢酸エチル = 1／2) と中圧分取液体クロマトグラフィー (カラム：山善 ULTRAPACK Silica-40B、溶離液：ヘキサン／酢酸エチル = 40／60) で精製し、化合物 14 (238 mg, 58%) を無色非結晶固体として得た。(ROESY 測定により 1' 位と 3' 位の ROE 相関が観察されなかったことから立体化学を決定した。)

[0097] (化合物 14)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.22 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.03 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.94 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.87 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.82 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.78 (brd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.75 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.28 (brs, 1H), 5.26 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 9.5, 7.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.13 (brs, 1H), 5.08 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.32 (dt, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.90 (ddd, $J = 9.2, 4.0, 2.1$ Hz, 1H), 3.82–3.77 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.66–3.57 (m, 2H), 3.50 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

[0098] [化26]



[0099] 化合物14 (97.7 mg, 0.105 mmol) のジクロロメタン／リン酸緩衝液 (pH 7) = 10／1 (2.09 ml) 混合溶液に氷冷下、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (83.0 mg, 0.366 mmol) を加えた。氷浴で30分間攪拌後、室温まで昇温し、2時間半攪拌した。反応溶液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液クロロホルム／メタノール = 10／1) で粗精製し、不純物を含む、赤色固体として得た。(47.8 mg)

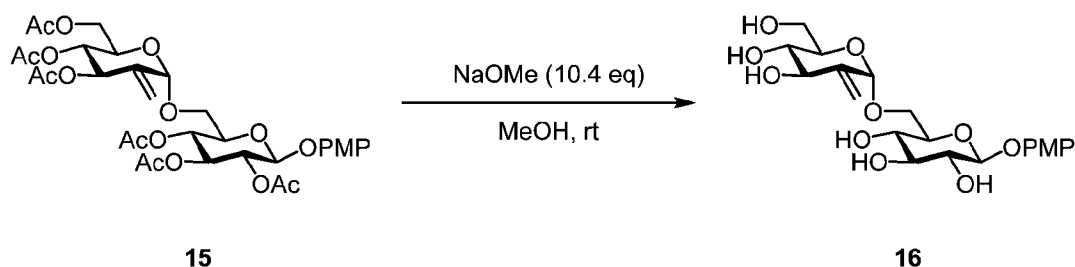
得られた粗生成物のピリジン溶液 (1.0 ml) に無水酢酸 (0.66 ml) を加えた。室温で19時間攪拌し、反応溶液を氷冷した酢酸エチル／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に流し込んだ。混合溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶

媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）と中圧分取液体クロマトグラフィー（カラム：山善ULTRAPACKS i l i c a - 3 0 A、溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝60／40）で精製し、化合物15（25.8mg, 2段階収率35%）を無色油状物質として得た。

[0100]（化合物15）

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.89 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.79 (dt, $J = 9.5, 2.1$ Hz, 1H), 5.29 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.18 (brd, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.09 (brd, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.16–4.09 (m, 2H), 3.97–3.93 (m, 1H), 3.87–3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

[0101] [化27]



[0102] 化合物15（16.9mg, 24.3 μmol ）のメタノール溶液（6.0mL）に氷冷下、ナトリウムメトキシド（13.3mg, 0.246mmol）を加えた。室温で4時間45分攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をSep-Pak（登録商標）（溶離液：水／メタノール＝4／1）で精製し、化合物16（8.6mg, 80%）を白色非結晶状固体として得た。

[0103]（化合物16）

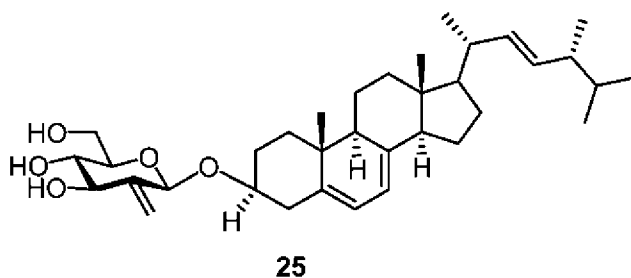
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O} = 1/2$) δ 7.07 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.90 (brd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.22 (brt, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.09

(brt, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.32 (dt, $J = 9.2$, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 11.1$, 6.1 Hz, 1H), 3.83–3.78 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 11.9$, 5.5 Hz, 1H), 3.56–3.53 (m, 1H), 3.54–3.37 (m, 3H), 3.25 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H).

[0104] [実施例3]

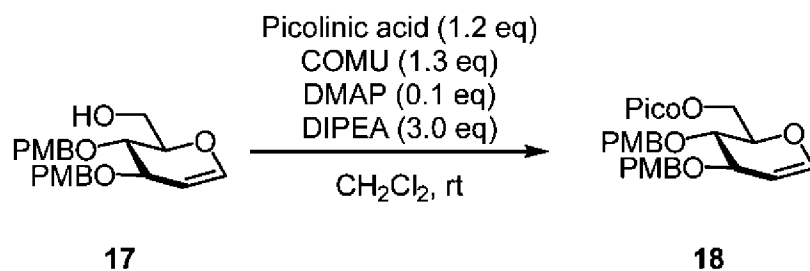
下記に示す本発明の β -エルゴステロール配糖体を製造した。

[0105] [化28]



[0106] (β 体製造用ドナー合成)

[化29]



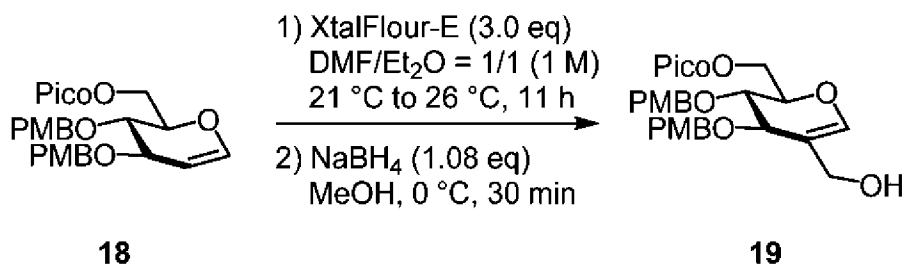
[0107] 化合物17 (1.51 g, 3.08 mmol)、ピコリン酸 (0.471 mg, 3.83 mmol)、縮合剤COMU (1.71 g, 4.00 mmol) のジクロロメタン溶液 (33 ml) にN, N-ジメチル-4-アミノピリジン (0.0392 g, 0.321 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.6 ml, 9.2 mmol) を加えた。室温35時間半攪拌し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2)

と中圧分取液体クロマトグラフィー（カラム：山善ULTRAPACKS i l i c a - 4 0 B、溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝１５／８５）で精製し、化合物１８（１．４６ｇ，９７％）を黄色油状物質として得た。

[0108]（化合物１８）

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.77–8.76 (m, 1H), 8.03 (brd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 7.8, 4.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (brd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 (brd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (brd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (brd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.40 (dd, $J = 5.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 5.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 12.2, 5.9$ Hz, 1H), 4.64–4.60 (m, 3H), 4.50 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J = 8.3, 5.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.19 (ddd, $J = 5.4, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

[0109] [化30]



[0110] 化合物１８（１．９４ｇ，３．９５ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド／ジエチルエーテル＝１／１（４．０ｍｌ）混合溶液に２１℃で、X t a l F l o u r - E（２．７２ｇ，１１．９ｍｍｏｌ）を加えた。２１℃から２６℃付近で１１時間攪拌後、反応溶液を酢酸エチルで希釈した。混合溶液を飽和食塩水と水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液ヘキサン／酢酸エチル＝１／３）で粗精製し、無色油状物質を得た。

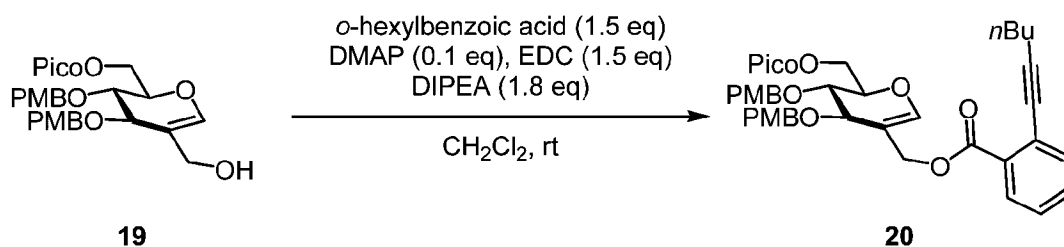
得られた粗生成物のメタノール溶液（１８ｍｌ）に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（５４．６ｍｇ，１．４４ｍｍｏｌ）の水溶液（１．３ｍｌ）を

加えた。氷冷下、で30分攪拌し、反応溶液を氷冷した酢酸エチル／水混合溶液に流し込んだ。混合溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝1／4）で精製し、化合物19（0.48g，2段階収率23%）を無色油状物質として得た。

[0111]（化合物19）

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (ddd, J = 4.7, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 8.07 (brd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (brt, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.9, 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 4H), 6.87 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.72 (dd, J = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.18 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.9, 8.5 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 5.8, 4.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.76 (dd, J = 8.5, 3.4 Hz, 1H)

[0112] [化31]



[0113] 化合物19（112mg，0.215mmol）のジクロロメタン溶液（3.0ml）にo-ヘキシル安息香酸（64.9mg，0.331mmol）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（61.8mg，0.332mmol）、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン（2.1mg，17.2μmol）、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（67μl，0.386mmol）を加えた。室温で4時間半

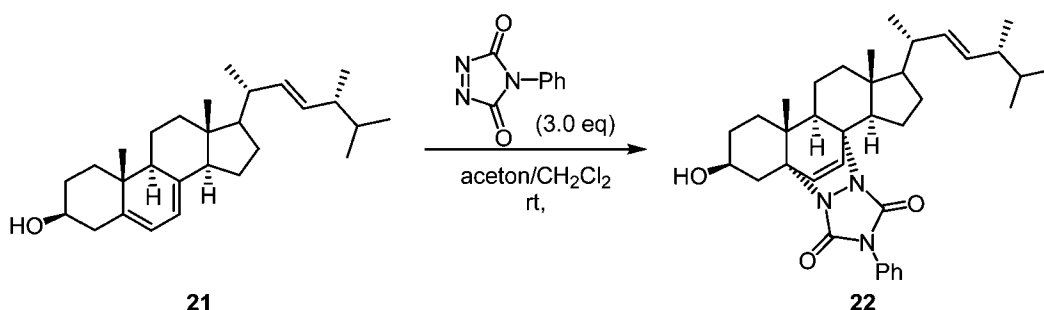
攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、化合物２０（８３ｍｇ，５５％）を黄色油状物質として得た。

[0114] （化合物２０）

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.78–8.77 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.50 (brd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (brddd, $J = 7.3, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.26–7.19 (m, 5H), 6.82 (brd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.78 (brd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.75–4.67 (m, 3H), 4.62–4.53 (m, 3H), 4.54 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.49–4.46 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 5.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.60 (quin, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.47 (quin, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[0115] （アクセプターの合成）

[化32]



[0116] ４－フェニル－１，２，４－トリアゾリン－３，５－ジオン（４０２ｍｇ，２．３０ｍｍｏｌ）のアセトン／ジクロロメタン＝１．５／１混合溶液（３０ｍｌ）にエルゴステロール２１（３２１ｍｇ，０．８０９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間半攪拌した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）と

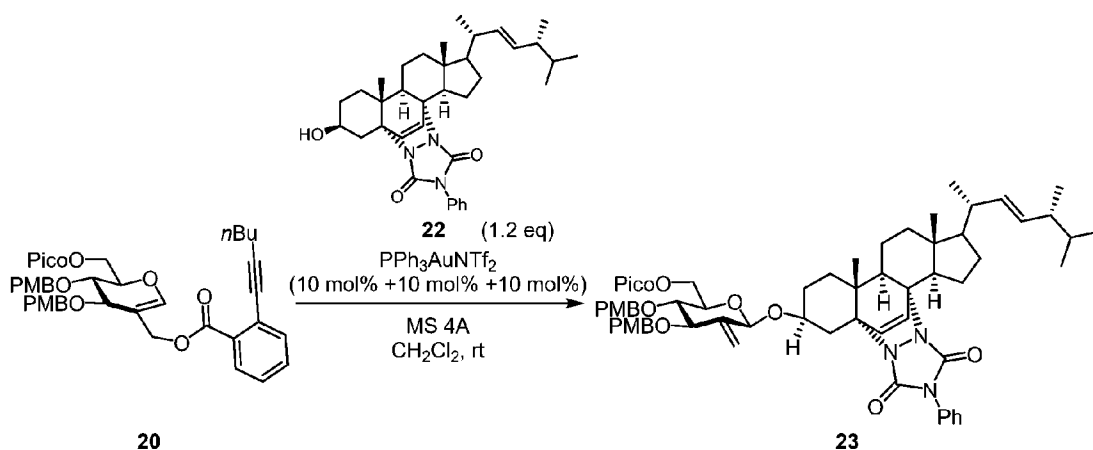
中圧分取液体クロマトグラフィー（カラム：山善ULTRAPACK Si i i c a - 4 0 B、溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝１０／９０）で精製し、化合物 22（２９９ｍｇ，６９％）を黄色油状物質として得た。（ＲＯＥＳＹ測定によりオレフィン部位の６位と１９位、７位と１８位にそれぞれＲＯＥ相関が観測されたことから立体化学を決定した。）

[0117] （化合物 22）

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.38 (m, 4H), 7.29 (brt, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.38 (brd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.20 (brd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 15.3, 7.9$ Hz, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.14 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.50–2.45 (m, 1H), 2.33 (dd, $J = 12.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.10–1.99 (m, 3H), 1.87–1.82 (m, 3H), 1.74–1.65 (m, 4H), 1.58–1.43 (m, 3H), 1.40–1.24 (m, 4H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (br, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.83–0.80 (m, 9H).

[0118] （ β -エルゴステロール配糖体の合成）

[化33]



[0119] モレキュラーシーブス 4 Å、化合物 22（１０．５ｍｇ，１８．４ μmol ）と化合物 20（１０．８ｍｇ，１５．３ μmol ）のジクロロメタン溶液（０．２４ｍｌ）に金錯体 $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ （１８ｍｇ／ｍｌジクロロメタン溶液，６６ μl ）を加えた。２時間後、金錯体 $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ （１８ｍｇ／ｍｌジクロロメタン溶液，６６ μl ）を加え、さらに２時間後に金錯体 $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ （１８ｍｇ／ｍｌジクロロメタン溶液，６５ μl ）

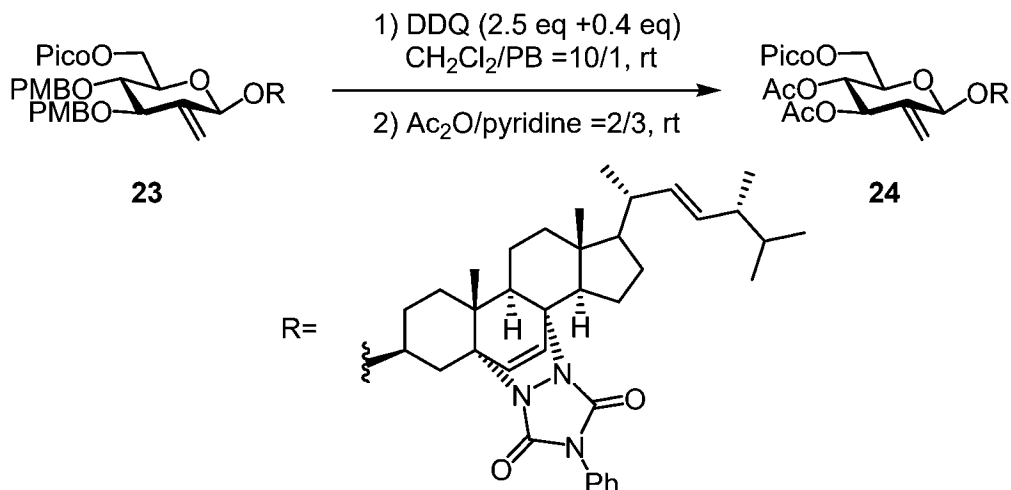
）を加えた。1時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、セライトろ過により固形物をろ別した。溶媒で減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）と高速液体クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝54／46）で精製し、化合物23（2.9 mg, 18%）を無色油状物質として得た。（ROESY測定により1'位と3'位のROE相関が観察されたことから立体化学を決定した。）

[0120]（化合物23）

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.73, (brd, J = 4.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 5H), 7.34–7.31 (m, 1H), 7.32 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.45 (brs, 1H), 5.30 (brs, 1H), 5.23 (dd, J = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.82 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.56–4.52 (m, 3H), 4.48–4.42 (m, 1H), 4.05 (brd, J = 8.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 13.9, 4.3 Hz, 1H), 2.51–2.46 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 2.13–2.02 (m, 4H), 1.89–1.82 (m, 2H), 1.79–1.68 (m, 4H), 1.58–1.26 (m, 8H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H).

[0121]

[化34]



[0122] 化合物 23 (9.3 mg, 8.63 μmol) のジクロロメタン／リン酸緩衝液 (pH 7) = 10 / 1 (176 μl) 混合溶液に氷冷下、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (4.6 mg, 20.3 μmol) を加えた。室温で2時間半攪拌後2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (0.8 mg, 4.0 μmol) を加えた。さらに室温で30分間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。(7.5 mg)

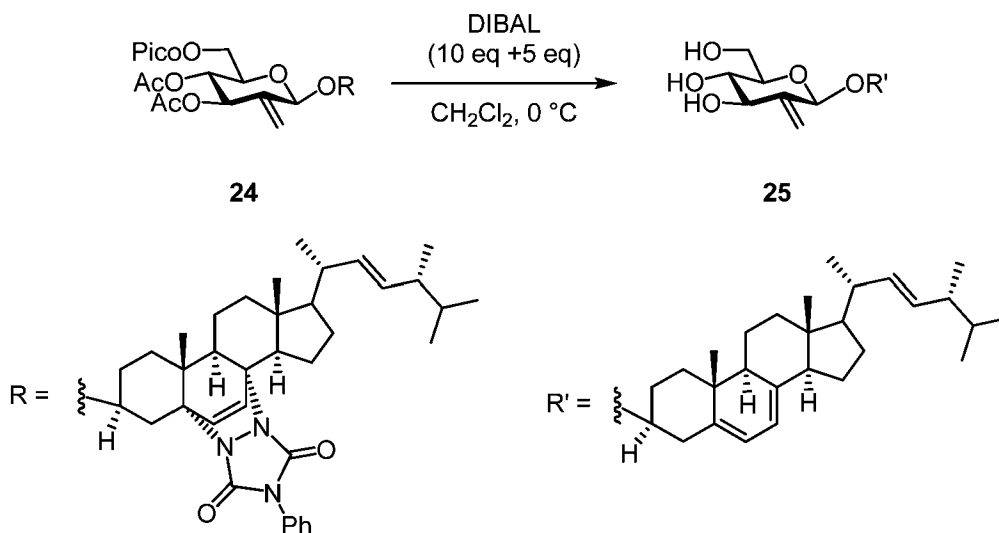
得られた粗生成物のピリジン溶液 (120 μl) に無水酢酸 (80 μl) を加えた。室温で18時間半攪拌した。反応溶液をトルエンで共沸後、(3回) 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1) で精製し、化合物 24 (6.0 mg, 2段階収率 76%) を白色固体として得た。

[0123] (化合物 24)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (brd, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.8, 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.47–7.41 (m, 4H), 7.33–7.30 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.53 (brd, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.48 (br

, 1H), 5.25–5.15 (m, 3H), 5.08–5.06 (m, 2H), 4.56–4.50 (m, 3H), 3.99 (td, $J = 9.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 14.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.53–2.46 (m, 1H), 2.33 (dd, $J = 12.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.11–2.02 (m, 9H), 1.88–1.66 (m, 6H), 1.52–1.24 (m, 8H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83–0.80 (m 9H).

[0124] [化35]



[0125] 化合物24 (3.7 mg, 6.7 μmol) のジクロロメタン溶液 (135 μl) を氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.01 Mトルエン溶液, 99 μl) 加えた。3時間半後に33 μl 加えた。さらに6時間0℃で攪拌後、−40℃まで冷却し、酢酸エチルでクエンチした。反応混合物に1 M酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：クロロホルム／メタノール＝50／1) と高速液体クロマトグラフィー (クロロホルム／メタノール＝95／5) で精製し、化合物25 (0.60 mg, 16%) を白色非結晶状固体として得た。

[0126] (化合物25)

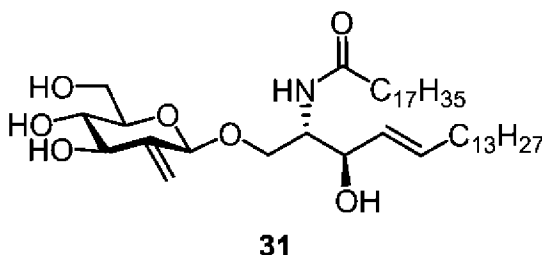
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.57 (brdd, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 1H), 5.48 (br, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.29 (br, 1H), 5.23 (dd, $J = 15.4, 7.0$ Hz, 1H), 5

.17 (dd, $J = 15.4, 7.6$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.11–4.09 (m, 1H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.85–3.81 (m, 1H), 3.75–3.70 (m, 1H), 3.51–3.45 (m, 2H), 2.71 (brs, 1H), 2.52 (ddd, $J = 13.4, 4.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.36 (brt, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.28 (brd, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.11–1.84 (m, 8H), 1.78–1.20 (m, 11H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.63 (s, 3H).

[0127] [実施例 4]

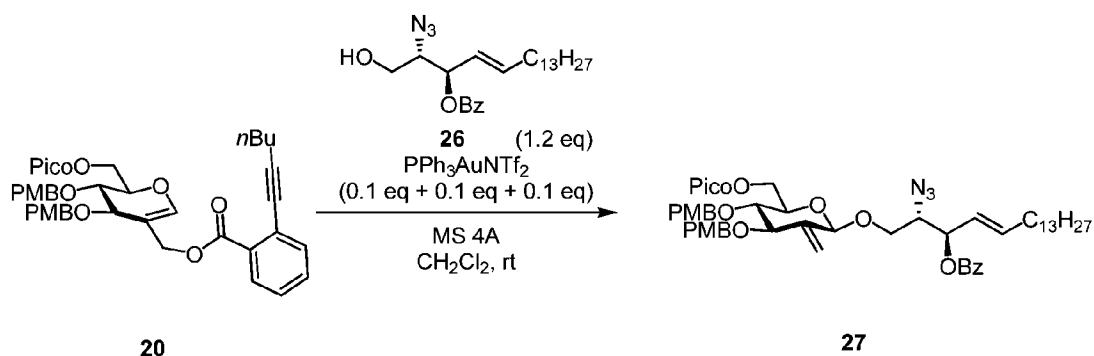
下記に示す本発明の β -セラミド配糖体を製造した。

[0128] [化36]



[0129] (β -セラミド配糖体の合成)

[化37]



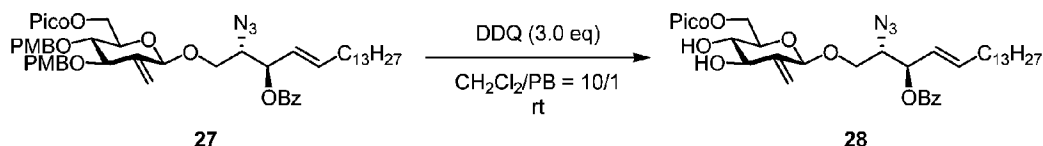
[0130] モレキュラーシーブス 4 Å、化合物 26 (Santra, A.; Li, Y.; Yu, H.; S lack, T. J.; Wangb, P. G.; Chen, X. Chem. Commun., 2017, 53, 8280–8283に記載の化合物) (139 mg, 0.324 mmol) と化合物 20 (190 mg, 0.27 mmol) のジクロロメタン溶液 (5.0 ml) に金錯体 PPh₃AuNTf₂ (56 mg/mlジクロロメタン溶液, 0.38 ml)

を加えた。1時間後、金錯体 $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (56 mg / ml ジクロロメタン溶液, 0.38 ml) を加え、さらに2時間後に金錯体 $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (56 mg / ml ジクロロメタン溶液, 0.38 ml) を加えた。1時間半攪拌した後、セライトろ過により固形物をろ別した。溶媒で減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1) と高速液体クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 66 / 34) で精製し、化合物27 (39.1 mg, 16%) を無色油状物質として得た。(ROESY測定により1'位と3'位のROE相関が観察されたことから立体化学を決定した。)

[0131] (化合物27)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (brd, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.04–8.03 (m, 2H), 7.80 (brt, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.56 (brt, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (brdd, $J = 6.8, 3.9$ Hz, 1H) 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.92 (td, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 8.1, 3.9$ Hz, 1H), 5.58 (brdd, $J = 15.6, 8.1$ Hz, 1H), 5.45 (brs, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.85 (dd, $J = 11.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 11.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.12 (brd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.04–4.00 (m, 2H), 3.73–3.66 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.82 (brs, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.48–1.18 (m, 22H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0132] [化38]



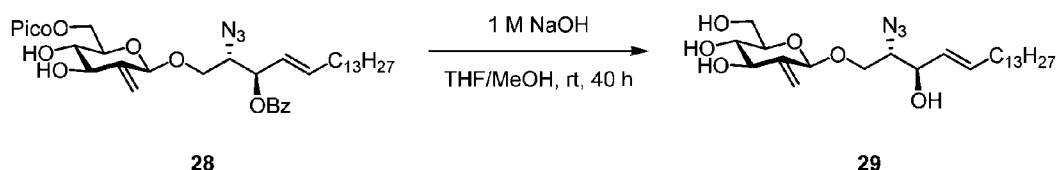
[0133] 化合物27 (10.7 mg, 11.5 μmol) のジクロロメタン/リン酸緩衝液 (pH 7) = 10 / 1 (231 μl) 混合溶液に氷冷下、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-p-ベンゾキノン (7.5 mg, 0.7 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、無水硫

酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール＝８０／１）で精製し、化合物２８（６．９ｍｇ，８７％）を白色非結晶状固体として得た。

[0134] (化合物 28)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04-8.03 (m, 2H), 7.80 (brt, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (brt, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (brdd, J = 6.8, 3.9 Hz, 1H) 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.92 (td, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 5.58 (brdd, J = 15.6, 8.1 Hz, 1H), 5.45 (brs, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 11.7, 4.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 4.12 (brd, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.82 (brs, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.48-1.18 (m, 22H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0135] [化39]



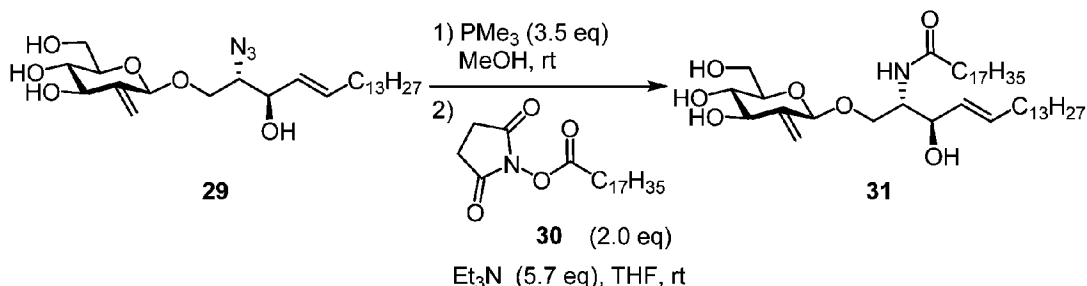
[0136] 化合物28 (6.9 mg, 10 μmol) のテトラヒドロフラン／メタノール＝2.3／1 (250 μl) 混合溶媒に1 M水酸化ナトリウム水溶液 (100 μl) を加えた。室温で40時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：クロロホルム／メタノール＝20／1) で精製し、化合物29 (3.9 mg, 81%) を白色非結晶状固体として得た。

[0137] (化合物29)

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 5.75 (dt, J = 15.2, 7.0 Hz, 1H), 5.53 (brdd, J = 15.2, 7.0 Hz, 1H), 5.36–5.34 (m, 1H), 5.26–5.25 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.18 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 3.

98 (brd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 11.7, 5.9$ Hz, 1H), 3.58–3.53 (m, 1H), 3.39 (ddd, $J = 9.0, 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.11–2.05 (m, 2H), 1.43–1.29 (m, 22H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[0138] [化40]



[0139] 化合物29 (3.9 mg, $8.1 \mu\text{mol}$) のメタノール ($224 \mu\text{l}$) 溶液にトリメチルホスフィン (1 M テトラヒドロフラン溶液, $28 \mu\text{l}$) を加えた。室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。

上記の粗生成物のテトラヒドロフラン溶液 ($225 \mu\text{l}$) に化合物30 (S antra, A.; Li, Y.; Yu, H.; Slack, T. J.; Wangb, P. G.; Chen, X. Chem. Commun., 2017, 53, 8280–8283に記載の化合物) (7.2 mg , $19 \mu\text{l}$) とトリエチルアミン ($7 \mu\text{l}$, $50 \mu\text{mol}$) を加えた。室温で2時間半攪拌し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール = 30/1) と高速液体クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 94/6) で精製し、化合物31 (1.8 mg , 31%) を白色非結晶固体として得た。

[0140] (化合物31)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 10/1$) δ 6.47 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.65 (brdt, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 1H), 5.39 (brdd, $J = 15.6, 6.7$ Hz, 1H), 5.25–5.24 (brm, 2H), 4.75 (brs, 1H), 4.11–4.09 (brm, 1H), 4.03–3.98 (brm, 2H), 3.82–3.79 (brm, 1H), 3.69–3.65 (brm, 1H), 3.36–3.28 (m, 1H), 3.23 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.11 (brt, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.97–1.93 (brm, 2H), 1.53–1.50 (brm, 2H), 1.12 (br, 50H), 0.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H).

[0141] [実施例 5]

<阻害活性評価>

酵母由来 α -グルコシダーゼを用いて、被検化合物の α -グルコシダーゼ阻害活性を以下のようにして評価した。被検化合物としては、上記実施例 1 及び 2 で製造した本発明の化合物 1 2 (マルトース型) 及び化合物 1 6 (イソマルトース型) を用いた。

[0142] 96 ウェルプレートを用いて実施した。50 mMリン酸緩衝液 pH 6.8 (24 μ l)、 α -グルコシダーゼ (Yeast 由来 46512003、オリエント工業、0.1 U/ml 緩衝溶液, 25 μ l)、0.1 M被検化合物 (1 μ l) の混合溶液に、4-メチルウンベリフェリル- α -D-グルコピラノシド (ナカライテスク、11900-12、400 μ M水溶液, 50 μ l) を加えて 37°C でインキュベートした。反応溶液の蛍光 (励起波長 365 nm、蛍光波長 450 nm) を測定し、7 分時点での蛍光値によってグルコシダーゼ阻害活性を評価した。(参考文献 Bennet, A. J. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 10625.)

[0143] 結果を図 2 に示す。上記条件に被検化合物 1 μ l の代わりに DMSO を 1 μ l 加えたコントロールとして α -グルコシダーゼの残存活性を棒グラフで表している。阻害率はコントロールを 1 としたとき、化合物を加えた時の活性とコントロールの割合を 1 から引いて算出した。

[0144] イソマルトース構造を有する本発明の化合物 1 6 は 3% の阻害活性を示した一方、マルトース構造を有する本発明の化合物 1 2 は、99% の阻害活性を示した。本発明の化合物は、自身に近似する構造の基質化合物に作用する酵素を選択的に阻害するものであり、本実施例で用いた酵母由来 α -グルコシダーゼは、マルトース型基質を選択的に分解する酵素であることがわかる。

[0145] [実施例 6]

<不可逆的阻害確認試験>

α -グルコシダーゼ (Yeast 由来 46512003、オリエント工業

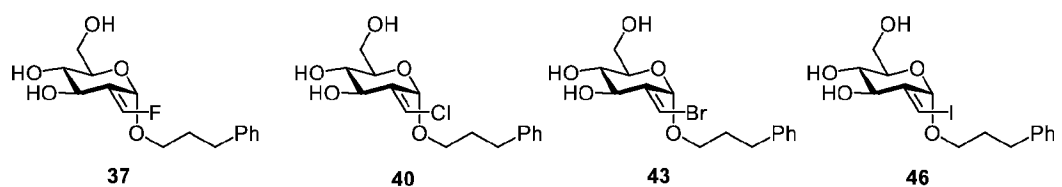
、0.1 U/ml 緩衝溶液、294 μ l) に0.1 M被検化合物12 (6 μ l) を加え37℃で30分間インキュベートした。混合溶液を50 μ l ずつ、96 ウェルプレートに加えた後、4-メチルウンベリフェリル- α -D-グルコピラノシド (ナカライテスク、11900-12、400 μ M水溶液、50 μ l) を加え37℃で蛍光検出 (励起波長365 nm、蛍光波長450 nm) した。残りの混合溶液150 μ l をSlide-A-Lyzer (69560、Thermo Fisher) に加え4℃で3時間透析した。その後、96 ウェルプレートに50 μ l ずつ加えた後、4-メチルウンベリフェリル- α -D-グルコピラノシド (ナカライテスク、11900-12、400 μ M水溶液、50 μ l) を加え37℃で蛍光検出 (励起波長365 nm、蛍光波長450 nm) した。

[0146] 結果を図3に示す。透析前と後で α -グルコシダーゼ阻害活性がそれぞれ69%と79%でほとんど活性が変化していない。したがって、マルトース構造を有する化合物12は、 α -グルコシダーゼを不可逆的に阻害していることが示された。

[0147] [実施例7]

下記に示す本発明の α -グルコシド型化合物 (ビニルハライド構造をもつ化合物) を製造した。

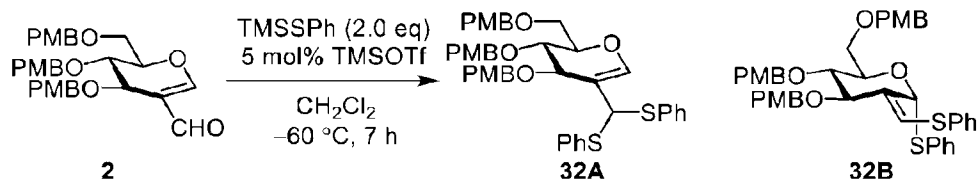
[化41]



[0148] <化合物37の製造>

(α 体製造用ドナーの合成)

[化42]



[0149] アルゴン雰囲気下、化合物 **2** (1.00 g, 1.87 mmol) とフェニルチオトリメチルシラン (0.71 ml, 3.74 mmol) のジクロロメタン溶液 (18.7 ml) に、-60 °C でトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (16.9 μ l, 93.5 μ mol) を加えた。-60 °C で7時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈したのち、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した。酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、化合物 **32** (600 mg, **32A** : **32B** = 1.3 : 1, 44%) を黄色油状物質として得た。

[0150] (化合物 **32A**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.41 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 6H), 7.23–7.15 (m, 8H), 6.88–6.80 (m, 6H), 6.55 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.64 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.38 (brd, J = 4.3 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 5.8, 4.3 Hz, 1H), 3.804 (s, 3H), 3.799 (s, 3H), 3.795 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.7, 4.0 Hz, 1H).

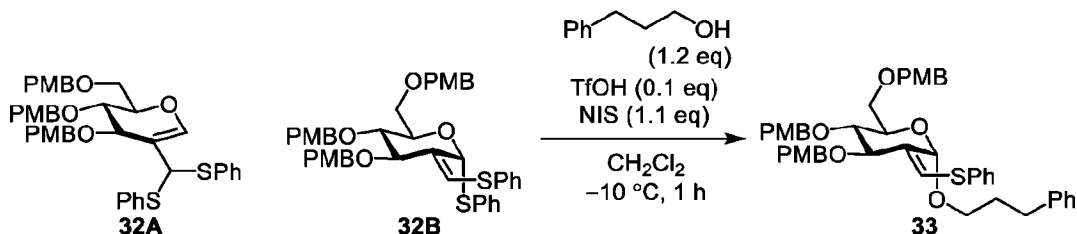
[0151] (化合物 **32B**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56–7.54 (m, 2H), 7.31–7.23 (m, 12H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86–6.81 (m, 6H), 6.48 (brd, J = 2.1 Hz, 1H), 6.46 (brs, 1H), 4.78 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 9.5, 3.7, 2.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.8

Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 9.5, 9.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H).

[0152] (ドナーとアクセプターの結合)

[化43]



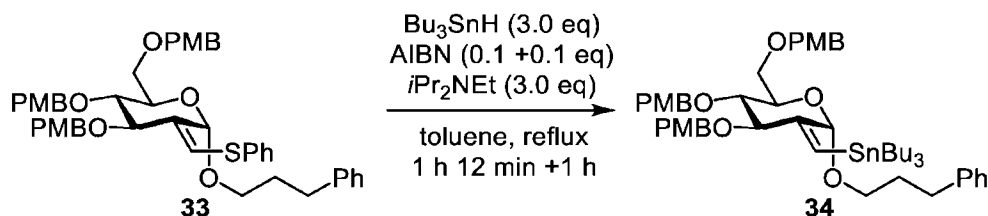
[0153] モレキュラーシーブス 4 Å と 3-フェニル-1-プロパノール (63.5 μl, 0.466 mmol) と化合物 32A と 32B の混合物 (286 mg, 0.388 mmol, 1.3 : 1) のジクロロメタン溶液 (3.9 ml) に -10 °C で、トリフルオロメタンスルホン酸 (345 μl / ml ジクロロメタン溶液, 10 μl, 38.8 μmol) と N-ヨードスクシンイミド (96.1 mg, 0.427 mmol) を加えた。-10 °C で 1 時間攪拌後、反応溶液を冷やした酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と 1 M チオ硫酸ナトリウム水溶液の混合溶液に滴下し反応を停止した。セライトろ過により固形物をろ別し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別し、溶媒で減圧留去して得た残渣を中圧分取液体クロマトグラフィー (カラム : 山善 ULTRAPACK Silica-30B、溶離液 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製し、化合物 33 (150 mg, 50%) を無色油状物質として得た。

[0154] (化合物 33)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.22 (m, 11H), 7.21–7.15 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87–6.81 (m, 6H), 6.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3

.96 (ddd, $J = 9.8, 4.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.779 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75–3.70 (m, 2H), 3.62 (dd, $J = 10.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.8, 8.9$ Hz, 1H), 3.52 (dt, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.76–2.64 (m, 2H), 1.97–1.91 (m, 2H).

[0155] [化44]



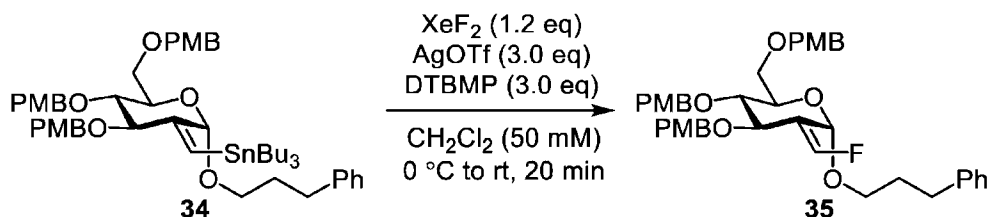
[0156] 化合物33 (56.7 mg, 0.0743 mmol) と水素化トリブチルスズ (60 μl , 0.223 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (38.8 μl , 0.223 mmol) の脱気トルエン溶液を、加熱還流しながらアゾビスイソブチロニトリル (12.2 mg / ml 脱気トルエン溶液, 100 μl) を加えた。1時間後、アゾビスイソブチロニトリル (12.2 mg / ml 脱気トルエン溶液, 100 μl) を追加した。1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 7 / 1) で精製し、化合物34 (51.5 mg, 73%) を白色油状物質として得た。

[0157] (化合物34)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.31 (m, 2H), 7.28–7.21 (m, 4H), 7.20–7.14 (m, 3H), 7.10–7.06 (m, 2H), 6.88–6.80 (m, 6H), 6.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 9.8, 4.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.787 (s, 3H), 3.773 (s, 3H), 3.71 (dt, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 10.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.46–3.39 (m, 2H), 2.74–2.63 (m, 2H), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.55–1.46 (m, 6H), 1.35–1.24 (m, 6H), 0.95–0.91

(m, 6H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 9H).

[0158] [化,45]



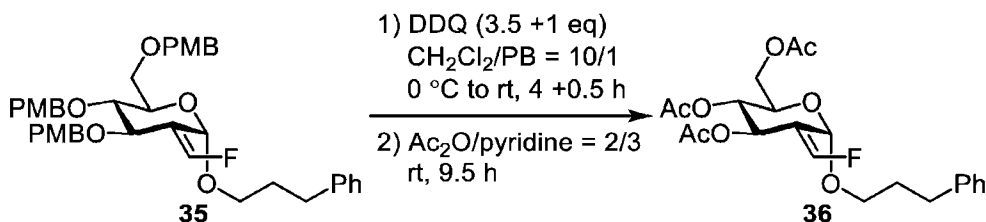
[0159] アルゴン雰囲気下、化合物34 (44.9 mg, 0.0476 mmol) のジクロロメタン溶液 (751 μ l) に、別途調製した二フッ化キセノンと 2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンのジクロロメタン溶液 (XeF₂: 19.3 mg, DTBMP: 58.6 mg を 0.40 ml のジクロロメタンに溶解) を 200 μ l 加えた。氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (36.7 mg, 0.143 mmol) を加え、室温で 20 分攪拌後、塩化ナトリウムを入れて反応を停止した。セライトろ過により固形物をろ別し、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別し、溶媒で減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) で精製し、化合物35 (9.4 mg, 29%) を無色油状物質として得た。

[0160] (化合物 35)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.24 (m, 6H), 7.19–7.16 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 83.9, 2.1 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.74 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.85 (ddd, J = 9.8, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 10.7, 3.7 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 9.8, 6.4 Hz), 3.60 (dd, J = 9.8, 9.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.7, 1.8 Hz, 1H), 3.47 (dt, J = 9.8, 6.4 Hz, 1H).

z, 1H), 2.73–2.61 (m, 2H), 1.94–1.88 (m, 2H).

[0161] [化,46]



[0162] 化合物35 (8.5 mg, 12.6 μmol) をジクロロメタン／リン酸緩衝液 (pH 7) (376 μl , 10/1) 混合液に溶解させた。氷冷下、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (10.0 mg, 44.2 μmol) を加えた。室温に昇温し、4時間攪拌した後、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (2.9 mg, 12.7 μmol) を再度加え、さらに30分間攪拌した。反応溶液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム／メタノール=50/1) で粗精製し、粗生成物を得た。

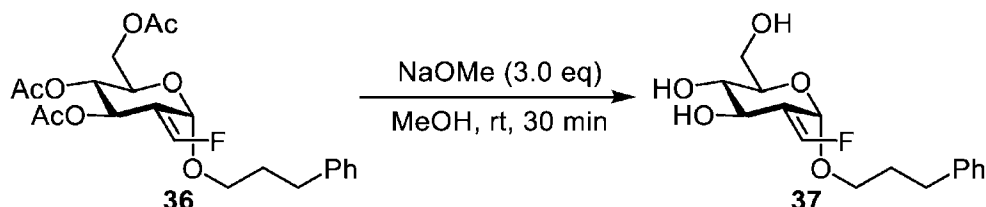
得た粗生成物のピリジン溶液（ $111\mu\text{l}$ ）に無水酢酸（ $74\mu\text{l}$ ）を加え、室温で9時間半攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）と高速液体クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、化合物36（1.1mg，2段階収率20%）を無色油状物質として得た。

[0163] (化合物36)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 6.47 (dd, J = 81.8, 2.1 Hz, 1H), 5.86 (ddd, J = 9.5, 5.2, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.99 (dd, J = 9.8, 9.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 12.2, 4.3 Hz, 1H), 4.08 (ddd, J = 9.8, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (dt, J = 9.8, 6.4 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 9.8, 6.4 Hz, 1H).

H), 2.73 (dt, $J = 14.0, 7.6$ Hz, 1H), 2.70 (dt, $J = 14.0, 7.6$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.054 (s, 3H), 2.045 (s, 3H), 1.96 (tt, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 2H).

[0164] [化47]



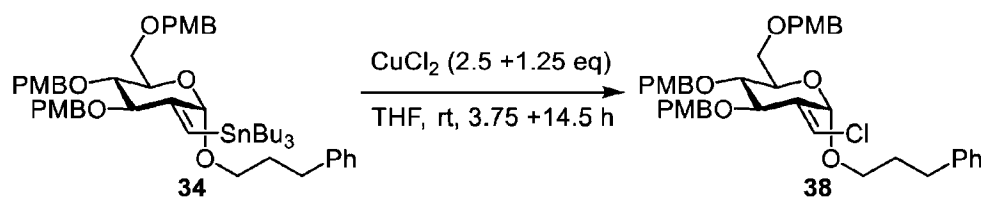
[0165] 化合物36 (1.1 mg, 2.51 μmol) のメタノール溶液 (78.6 μl) に、ナトリウムメトキシド (0.4 mg, 7.53 μmol) を加えた。室温で30分攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をSep-Pak (登録商標) (溶離液: 水/メタノール = 1/4) で精製し、化合物37 (1.0 mg, quant) を白色非結晶状固体として得た。

[0166] (化合物37)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz, 2H), 7.19 (brd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (tt, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 85.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.29 (ddd, $J = 9.2, 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.75 (dt, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.45 (dt, 9.8, 6.4 Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 9.5, 9.2$ Hz, 1H), 2.72 (dt, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H), 1.91 (tt, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 2H).

[0167] <化合物40の製造>

[化48]



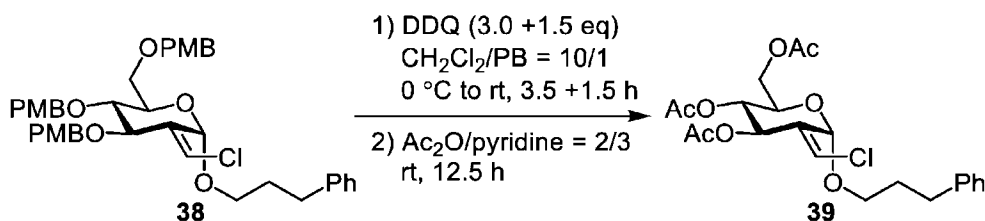
[0168] アルゴン雰囲気下、化合物34 (9.6 mg, 0.0102 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (103 μl) に塩化銅 (II) (17.1 mg /

m l テトラヒドロフラン溶液, 200 μ l) を加え、室温で攪拌した。3 時間 45 分後、塩化銅 (I) (17.1 mg / m l テトラヒドロフラン溶液, 100 μ l) を再度加えた。14 時間半攪拌した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を入れて反応を停止した。混合溶液をジエチルエーテルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1) で精製し、化合物 38 (8.2 mg, quant) を無色油状物質として得た。

[0169] (化合物 38)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28–7.24 (m, 6H), 7.19–7.16 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.20 (brd, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 10.4$, 1H), 4.39 (dd, $J = 9.2$, 2.1 Hz, 1H), 3.89 (ddd, $J = 9.8$, 4.0, 1.8, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (dt, $J = 9.8$, 6.4 Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 10.7$, 4.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.7$, 1.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.8$, 9.2 Hz, 1H), 3.51 (dt, $J = 9.8$, 6.4 Hz, 1H), 2.70 (dt, $J = 13.7$, 7.6 Hz, 1H), 2.65 (dt, $J = 13.7$, 7.6 Hz, 1H), 1.92 (tt, $J = 7.6$, 6.4 Hz, 2H).

[0170] [化49]



[0171] 化合物 38 (5.0 mg, 7.25 μmol) をジクロロメタン / リン酸緩衝液 (pH 7) (217 μ l, 10 / 1) 混合液に溶解させた。氷冷下、

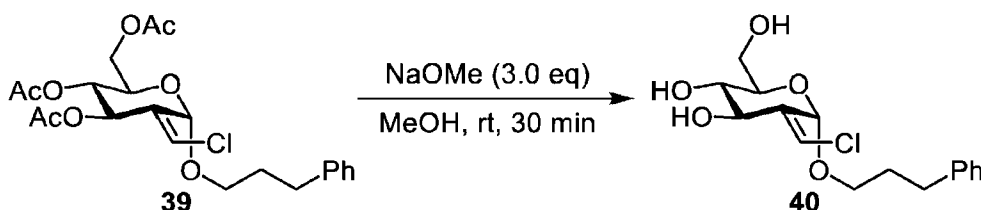
2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (4.9 mg, 21.8 μmol) を加えた。室温に昇温し、3時間半攪拌した後2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (2.5 mg, 11.0 μmol) を再度加え、さらに1時間半攪拌した。反応溶液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール=50/1) で粗精製し、粗生成物を得た。

得た粗生成物のピリジン溶液 (117 μl) に無水酢酸 (78 μl) を加え、室温で12時間半攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を入れて反応を加えた。酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=6/1) と高速液体クロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、化合物39 (3.4 mg, quant) を無色油状物質として得た。

[0172] (化合物39)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.24 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 3H), 6.08 (brd, $J = 2.1$, 1H), 5.87 (dd, $J = 9.5$, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.97 (dd, $J = 10.1$, 9.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 12.2$, 4.6 Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J = 10.1$, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 12.2$, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (dt, $J = 9.8$, 6.4 Hz, 1H), 3.54 (dt, $J = 9.8$, 6.4 Hz, 1H), 2.74 (dt, $J = 13.7$, 7.3 Hz, 1H), 2.70 (dt, $J = 13.7$, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (tt, $J = 7.3$, 6.4 Hz, 2H).

[0173] [化50]



[0174] 化合物39 (3.4 mg, 7.47 μmol) のメタノール溶液 (117

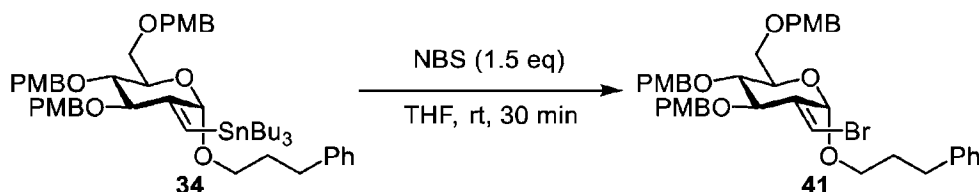
μl) に、ナトリウムメトキシド (1.2 mg, 22.4 μmol) を加えた。室温で30分攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をSep-Pak (登録商標) (溶離液：水／メタノール＝1／4) で精製し、化合物40 (1.1 mg, 57%) を白色非結晶状固体として得た。

[0175] (化合物40)

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (t, J = 7.3, 2H), 7.20 (brd, J = 7.3 Hz, 2H), 7.15 (tt, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.25 (brd, J = 2.4 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 9.8, 6.4 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 9.5, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 9.8, 6.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 9.5, 9.2 Hz, 1H), 2.74 (dt, J = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 1.92 (tt, J = 7.6, 6.4 Hz, 2H).

[0176] <化合物 4 3 の製造>

[化,51]



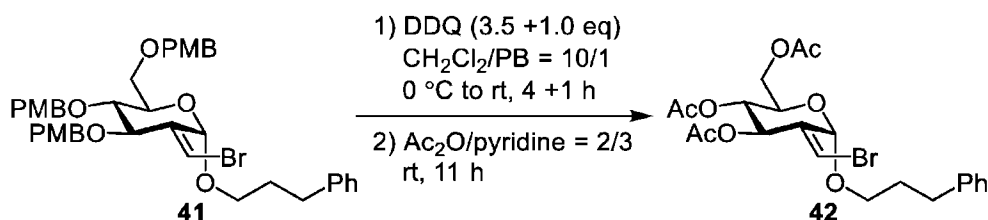
[0177] アルゴン雰囲気下、化合物34 (9.5 mg, 0.0101 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (101 μ l) にN-ブロモスクシンイミド (2.7 mg, 15.1 μ mol) を加えた。30分攪拌した後、反応溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を入れて反応を停止した。混合溶液をジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=7/1) で精製し、化合物41 (4.8 mg, 65%) を無色油状物質として得た。

[0178] (化合物 4-1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.23 (m, 6H), 7.19–7.16 (m, 3H), 7.04

(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.68 (brs, 1H), 4.74 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 10.3$, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.3$, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (ddd, $J = 9.8$, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (dt, $J = 9.8$, 6.3, 1H), 3.69 (dd, $J = 10.7$, 3.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.7$, 2.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 9.8$, 9.3 Hz, 1H), 3.52 (dt, $J = 9.8$, 6.3 Hz, 1H), 2.71 (dt, $J = 14.2$, 7.3 Hz, 1H), 2.66 (dt, $J = 14.2$, 7.3 Hz, 1H), 1.93 (tt, $J = 7.3$, 6.3 Hz, 2H).

[0179] [化52]



[0180] 化合物41 (4.8 mg, 6.54 μmol) をジクロロメタン／リン酸緩衝液 (pH 7) (180 μl , 10/1) 混合液に溶解させた。氷冷下、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-p-ベンゾキノン (4.8 mg, 21.2 μmol) を加えた。室温に昇温し、4時間攪拌した後2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-p-ベンゾキノン (1.4 mg, 6.06 μmol) を再度加え、さらに1時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム／メタノール = 20/1) で粗精製し、粗生成物を得た。

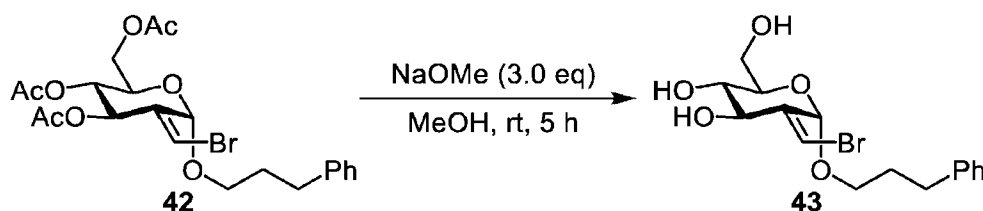
得た粗生成物のピリジン溶液 (57 μl) に無水酢酸 (38 μl) を加え、室温で11時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサ

ン／酢酸エチル＝５／１）と高速液体クロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、化合物４２（１．５ｍｇ，二段階収率４６％）を無色油状物質として得た。

[0181]（化合物４２）

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.26 (m, 2H), 7.22–7.17 (m, 3H), 6.22 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 9.8, 2.1$ Hz, 1H), 5.71 (brs, 1H), 4.98 (dd, $J = 10.1, 9.8$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 12.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.14 (ddd, $J = 10.1, 4.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 12.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.73 (dt, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1H), 3.56 (dt, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.74 (dt, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H), 2.71 (dt, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.054 (s, 3H), 2.045 (s, 3H), 1.97 (tt, $J = 7.6, 6.1$ Hz, 2H).

[0182] [化53]



[0183] 化合物４２（１．５ｍｇ，１．８０ μmol ）のメタノール溶液（６０ μl ）に、ナトリウムメトキシド（０．３ｍｇ，５．４１ μmol ）を加えた。室温で５時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をSep-Pak（登録商標）（溶離液：水／メタノール＝１／２）で精製し、化合物４３（１．４ｍｇ，quant）を白色非結晶状固体として得た。

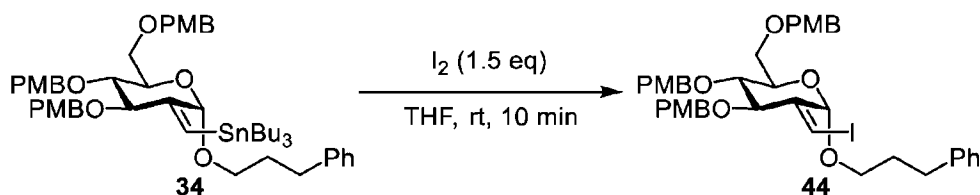
[0184]（化合物４３）

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.20 (brd, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.15 (tt, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.37 (brd, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.77 (dt, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.74 (ddd, $J = 9.8, 5.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.50 (dt, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.8, 9.2$ Hz, 1H), 2.73 (dt, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1

H), 2.69 (dt, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 1.92 (tt, $J = 7.3, 6.4$ Hz, 2H).

[0185] <化合物 4 6 の製造>

[化54]

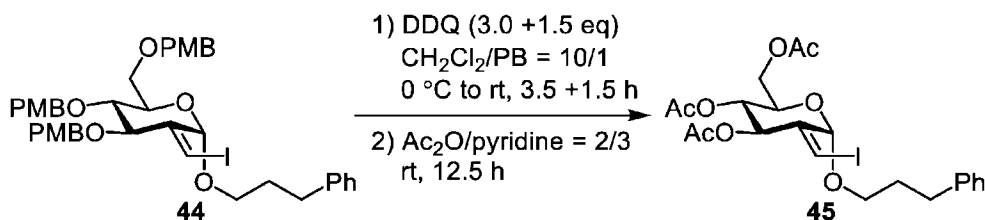


[0186] アルゴン雰囲気下、化合物 3 4 (10.0 mg, 10.6 μmol) のテトラヒドロフラン溶液 (106 μl) にヨウ素 (4.0 mg, 15.9 μmol) を加えた。10分攪拌した後、反応溶液をクロロホルムで希釈し、1 Mチオ硫酸ナトリウム水溶液を入れて反応を停止した。混合溶液をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) とシリカゲルクロマトグラフィー (フッ化カリウム含む、溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) で精製し、化合物 4 4 (7.8 mg, 94%) を無色油状物質として得た。

[0187] (化合物 4 4)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.24 (m, 6H), 7.21–7.16 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.43 (brd, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.54 (brs, 1H), 4.74 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 10.3$, 1H), 4.37 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (dt, $J = 10.3, 6.3$, 1H), 3.69 (dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.55 (dt, $J = 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.8, 9.3$ Hz, 1H), 2.72 (dt, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.67 (dt, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 1H), 1.94 (tt, $J = 7.3, 6.3$ Hz, 2H).

[0188] [化55]



[0189] 化合物44 (6.4 mg, 8.20 μmol) をジクロロメタン／リン酸緩衝液 (pH 7) (245 μl , 10/1) 混合液に溶解させた。氷冷下、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノー-p-ベンゾキノン (5.6 mg, 24.6 μmol) を加えた。室温まで昇温し、3時間半攪拌した後2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノー-p-ベンゾキノン (2.8 mg, 12.3 μmol) を再度加え、さらに1時間半攪拌した。反応溶液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：クロロホルム／メタノール＝50/1) で粗精製し、粗生成物を得た。

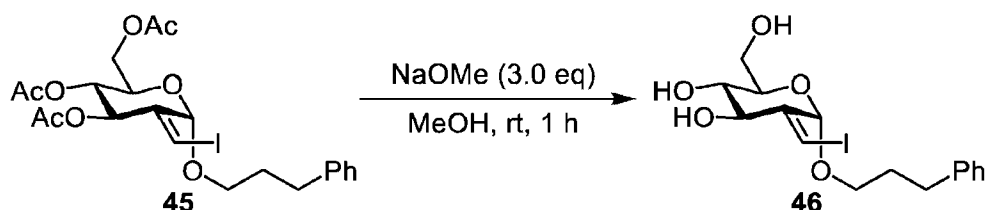
得た粗生成物のピリジン溶液 (141 μl) に無水酢酸 (94 μl) を加え、室温で12時間半攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ別した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝7/1) と高速液体クロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル＝3/1) で精製し、化合物45 (5.1 mg, quant) を無色油状物質として得た。

[0190] (化合物45)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz, 2H), 7.23–7.17 (m, 3H), 6.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 9.8, 2.1$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.96 (dd, $J = 10.1, 9.8$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 12.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.16 (ddd, $J = 10.1, 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.74 (dt, $J = 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.58 (dt, $J = 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.75 (dt, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H), 2.72 (dt, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H)

), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (tt, $J = 7.6, 6.1$, 2H).

[0191] [化56]



[0192] 化合物45 (4.2 mg, 7.69 μmol) のメタノール溶液 (66 μl) に、ナトリウムメトキシド (5 Mメタノール溶液, 2.5 μl) を加えた。室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣をSep-Pak (登録商標) (溶離液: 水/メタノール = 1/2) で精製し、化合物46 (2.2 mg, 68%) を白色非結晶状固体として得た。

[0193] (化合物46)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.26 (dd, $J = 7.6, 7.0$, 2H), 7.21 (brd, $J = 7.6$, 2H), 7.15 (tt, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.45 (brd, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.78 (dt, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.76 (ddd, $J = 9.8, 5.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.51 (dt, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.8, 9.2$ Hz, 1H), 2.74 (dt, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H), 2.70 (dt, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H), 1.93 (tt, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 2H).

[0194] [実施例12]

<阻害活性評価>

酵母由来 α -グルコシダーゼを用いて、被検化合物の α -グルコシダーゼ阻害活性を以下のようにして評価した。被検化合物としては、上記実施例7で製造した本発明の化合物37、40、43、46を用いた。

[0195] 96ウェルプレートを用いて実施した。50 mMリン酸緩衝液 pH 6.8 (24 μl)、 α -グルコシダーゼ (Yeast由来46512003、オリエント工業、0.2 U/ml 緩衝溶液, 25 μl)、10 mM被検化合物

(1 μ l) の混合溶液に、4-メチルウンベリフェリル- α -D-グルコピラノシド(ナカライテスク、11900-12、20 μ M水溶液、50 μ l)を加えて37℃で30分間インキュベートした。反応溶液の蛍光(励起波長365 nm、蛍光波長450 nm)を測定し、4分時点での蛍光値によってグルコシダーゼ阻害活性を評価した。(参考文献 Bennet, A. J. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 10625.)

[0196] 結果を図4に示す。上記条件に被検化合物1 μ lの代わりにDMSOを1 μ l加えたコントロールとして α -グルコシダーゼの残存活性を棒グラフで表している。阻害率はコントロールを1としたとき、化合物を加えた時の活性とコントロールの割合を1から引いて算出した。

[0197] ハロゲンをエキソメチレン基の末端に有する化合物はいずれもマルトース構造を有する本発明の化合物12よりも高い阻害活性を示した。図4では、化合物の終濃度100 μ Mでの本発明の化合物の活性を示す。F原子やI原子をもつ化合物37、46は、この濃度での阻害活性は数%にとどまった。一方、Br原子をもつ化合物43は50%程度、Cl原子をもつ化合物40は、本実施例で用いた酵母由来 α -グルコシダーゼ活性をほぼ完全に阻害した。

[0198] [実施例13]

<阻害活性評価(濃度依存性)>

酵母由来 α -グルコシダーゼを用いて、被検化合物の α -グルコシダーゼ阻害活性を以下のようにして評価した。被検化合物としては、上記実施例7で製造した本発明の化合物43を用いた。

[0199] 96ウェルプレートを用いて実施した。50 mMリン酸緩衝液pH6.8(24 μ l)、 α -グルコシダーゼ(Yeast由来46512003、オリエント工業、0.2 U/ml緩衝溶液、25 μ l)、X mM被検化合物43(X=1~19 mM, 1 μ l)の混合溶液に、4-メチルウンベリフェリル- α -D-グルコピラノシド(ナカライテスク、11900-12、20 μ M水溶液、50 μ l)を加えて37℃で30分間インキュベートした。反

応溶液の蛍光（励起波長 365 nm、蛍光波長 450 nm）を測定し、4 分時点での蛍光値によってグルコシダーゼ阻害活性を評価した。（参考文献 Bennet, A. J. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 10625.）

[0200] 結果を図 5 に示す。上記条件に被検化合物 1 μ l の代わりに DMSO を 1 μ l 加えたコントロールとして α -グルコシダーゼの残存活性を棒グラフで表している。阻害率はコントロールを 1 としたとき、化合物を加えた時の活性とコントロールの割合を 1 から引いて算出した。

[0201] Br 原子をもつ化合物 43 は、本実施例で用いた酵母由来 α -グルコシダーゼ活性を濃度依存的に阻害した。

[0202] [実施例 14]

<阻害活性評価（濃度依存性）>

酵母由来 α -グルコシダーゼを用いて、被検化合物の α -グルコシダーゼ阻害活性を以下のようにして評価した。被検化合物としては、上記実施例 7 で製造した本発明の化合物 40 を用いた。

[0203] 96 ウェルプレートを用いて実施した。50 mM リン酸緩衝液 pH 6.8（24 μ l）、 α -グルコシダーゼ（Yeast 由来 46512003、オリエント工業、0.2 U/ml 緩衝溶液、25 μ l）、X mM 被検化合物 40（X = 0.4 ~ 3 mM, 1 μ l）の混合溶液に、4-メチルウンベリフェリル- α -D-グルコピラノシド（ナカライテスク、11900-12、20 μ M 水溶液、50 μ l）を加えて 37℃ で 30 分間インキュベートした。反応溶液の蛍光（励起波長 365 nm、蛍光波長 450 nm）を測定し、4 分時点での蛍光値によってグルコシダーゼ阻害活性を評価した。（参考文献 Bennet, A. J. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 10625.）

[0204] 結果を図 6 に示す。上記条件に被検化合物 1 μ l の代わりに DMSO を 1 μ l 加えたコントロールとして α -グルコシダーゼの残存活性を棒グラフで表している。阻害率はコントロールを 1 としたとき、化合物を加えた時の活性とコントロールの割合を 1 から引いて算出した。

[0205] Cl 原子をもつ化合物 40 は、本実施例で用いた酵母由来 α -グルコシダ

ーゼ活性を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} 値は $10 \mu M$ 程度であった。

したがって、エキソメチレン基末端に適切なハロゲン原子を導入することで、本発明の化合物群の酵素阻害活性を飛躍的に向上させることが可能である。

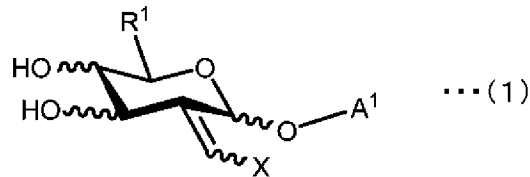
産業上の利用可能性

[0206] 本発明の化合物は、酵素阻害剤及び／又は A B P として用いることができることから、産業上有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（１）

[化1]



[R¹は、 $-\text{COOH}$ 又は $-\text{CY}^1\text{Y}^2\text{OH}$ （Y¹及びY²は、それぞれ水素原子又は検出可能な標識を表す）を表し、A¹は、糖又はアグリコンを表し、Xは、水素原子、炭素数1～4のアルキル基又はハロゲン原子を表し、OH基は修飾されていてもよい。]で示される化合物又はその塩。

[請求項2] 式（１）のOH基の修飾が、エーテル化、カルボン酸エステル化、硫酸化、硫酸エステル化、リン酸化、又はリン酸エステル化であることを特徴とする請求項1記載の化合物又はその塩。

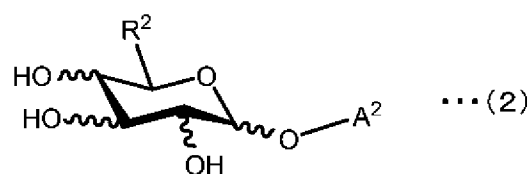
[請求項3] 式（１）のA¹で表されるアグリコンが、脂質又はヌクレオチドであることを特徴とする請求項1又は2記載の化合物又はその塩。

[請求項4] 式（１）のY¹及びY²で表される検出可能な標識が、アルキニル基を含む標識、ビオチンを含む標識、蛍光標識、化学発光標識、又は放射性同位体標識であることを特徴とする請求項1～3のいずれか記載の化合物又はその塩。

[請求項5] 請求項1～4のいずれか記載の化合物又はその塩を含み、糖加水分解酵素又は糖転移酵素の作用を阻害することを特徴とする酵素阻害剤。

[請求項6] 下記式（２）

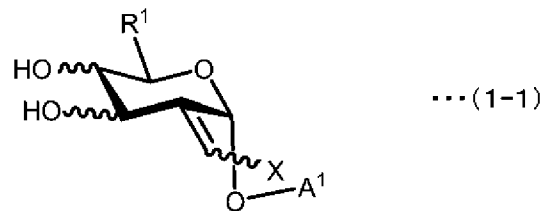
[化2]



[R^2 は、 $-\text{COOH}$ 又は $-\text{CH}_2\text{OH}$ を表し、 A^2 は、糖又はアグリコンを表し、 OH 基は修飾されていてもよい。]で示される基質化合物に作用する糖加水分解酵素又は糖転移酵素の作用を阻害することを特徴とする請求項5記載の酵素阻害剤。

[請求項7] 下記式(1-1)

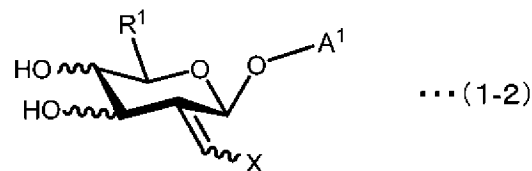
[化3]



で示される化合物又はその塩を含み、 α -グリコシダーゼの作用を阻害することを特徴とする請求項5又は6記載の酵素阻害剤。

[請求項8] 下記式(1-2)

[化4]

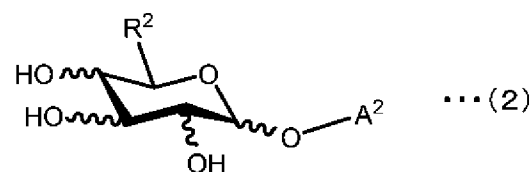


で示される化合物又はその塩を含み、 β -グリコシダーゼの作用を阻害することを特徴とする請求項5又は6記載の酵素阻害剤。

[請求項9] 請求項1～4のいずれか記載の化合物又はその塩を含むことを特徴とするABP（アクティビティベースドプローブ）。

[請求項10] 下記式(2)

[化5]



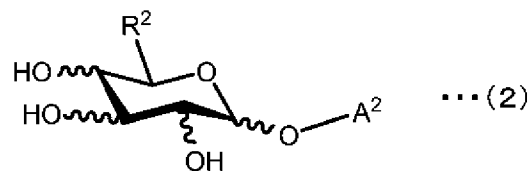
[R^2 は、 $-\text{COOH}$ 又は $-\text{CH}_2\text{OH}$ を表し、 A^2 は、糖又はアグリ

コンを表し、OH基は修飾されていてもよい。]で示される基質化合物に作用する酵素を検知することを特徴とする請求項9記載のABP。

[請求項11] 請求項9又は10記載のABPを用いて、基質化合物に作用する酵素を検知することを特徴とする酵素の検知方法。

[請求項12] 基質化合物が、下記式(2)

[化6]

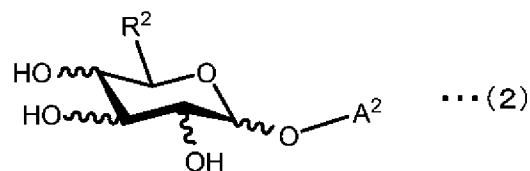


[R²は、-COOH又は-CH₂OHを表し、A²は、糖又はアグリコンを表し、OH基は修飾されていてもよい。]で示される化合物であることを特徴とする請求項11記載の酵素の検知方法。

[請求項13] 請求項9又は10記載のABPを用いて、酵素が作用する基質化合物を検知することを特徴とする基質化合物の検知方法。

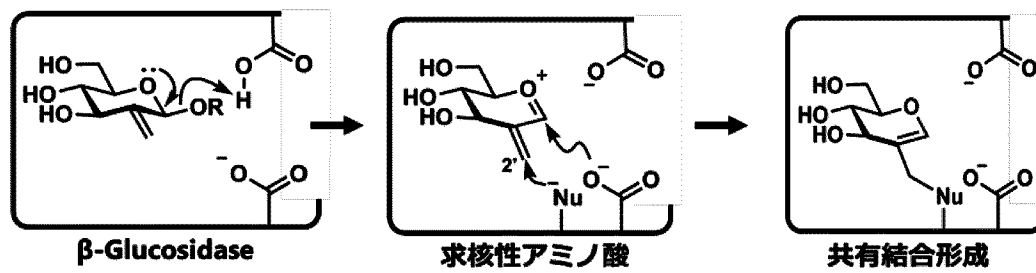
[請求項14] 基質化合物が、下記式(2)

[化7]

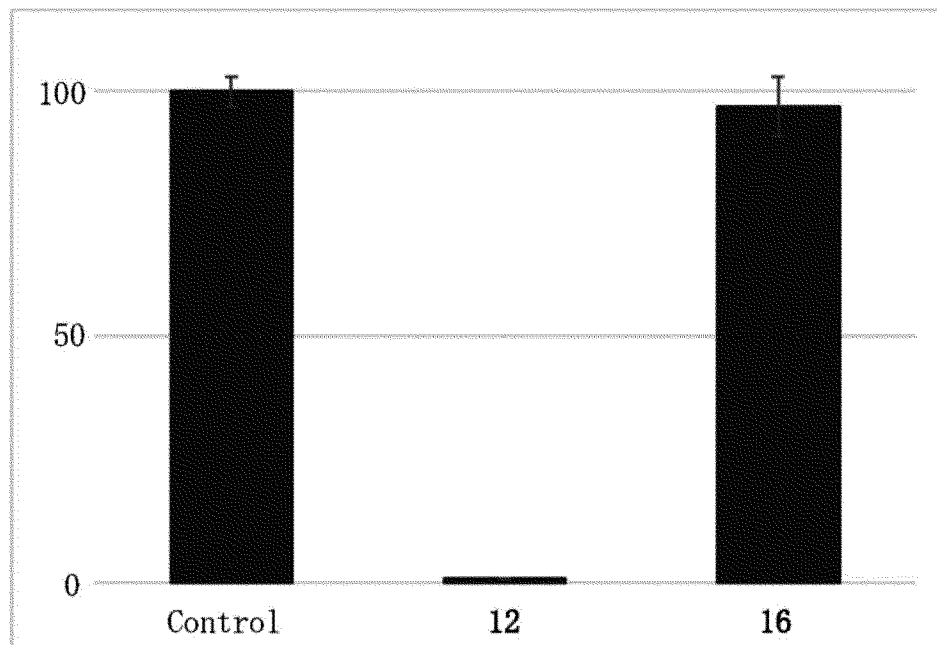


[R²は、-COOH又は-CH₂OHを表し、A²は、糖又はアグリコンを表し、OH基は修飾されていてもよい。]で示される化合物であることを特徴とする請求項13記載の基質化合物の検知方法。

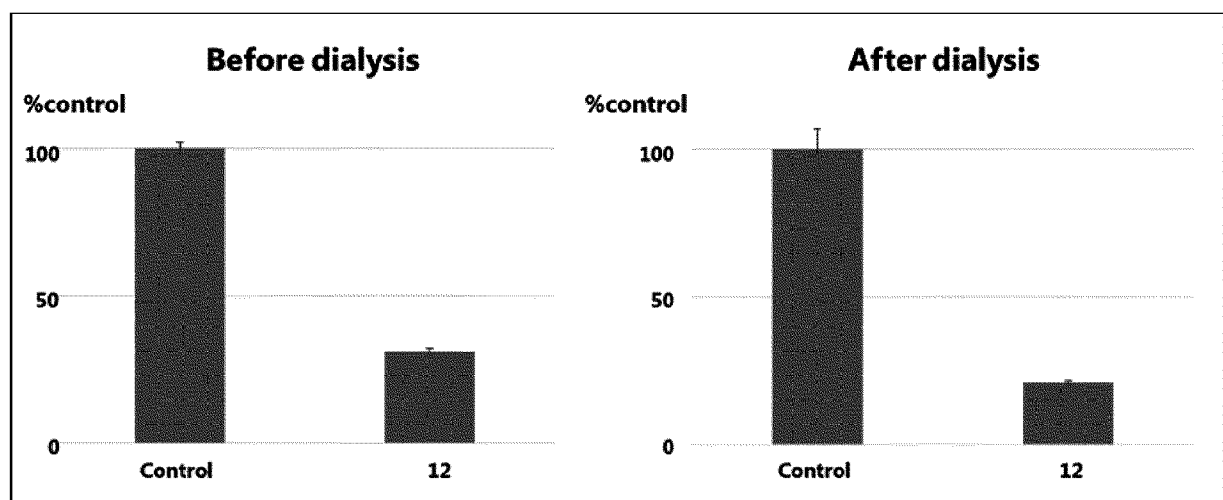
[図1]



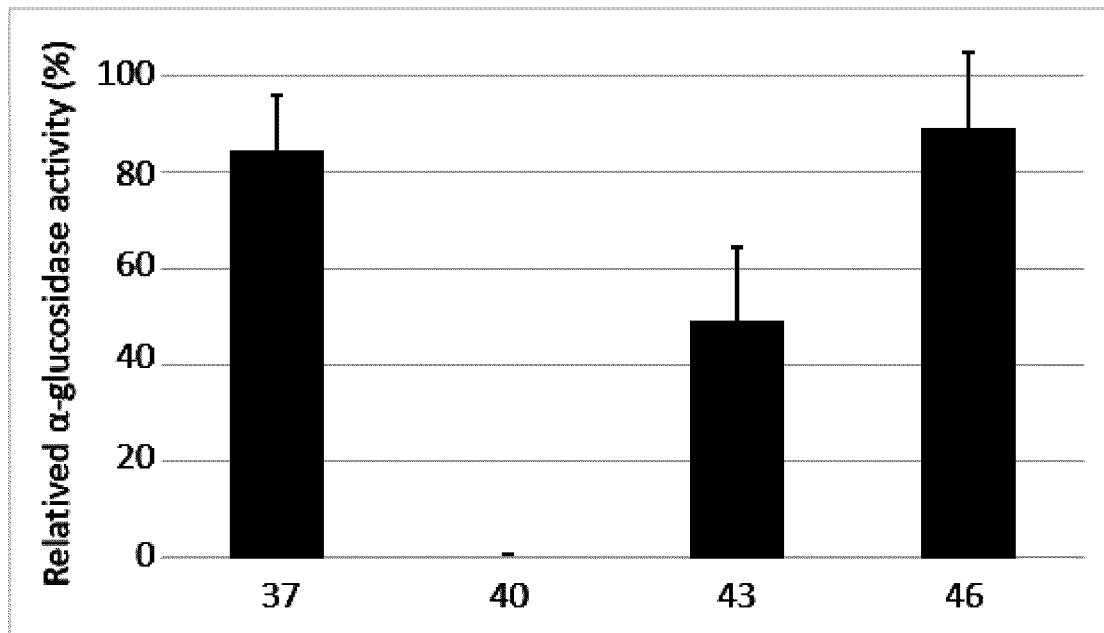
[図2]



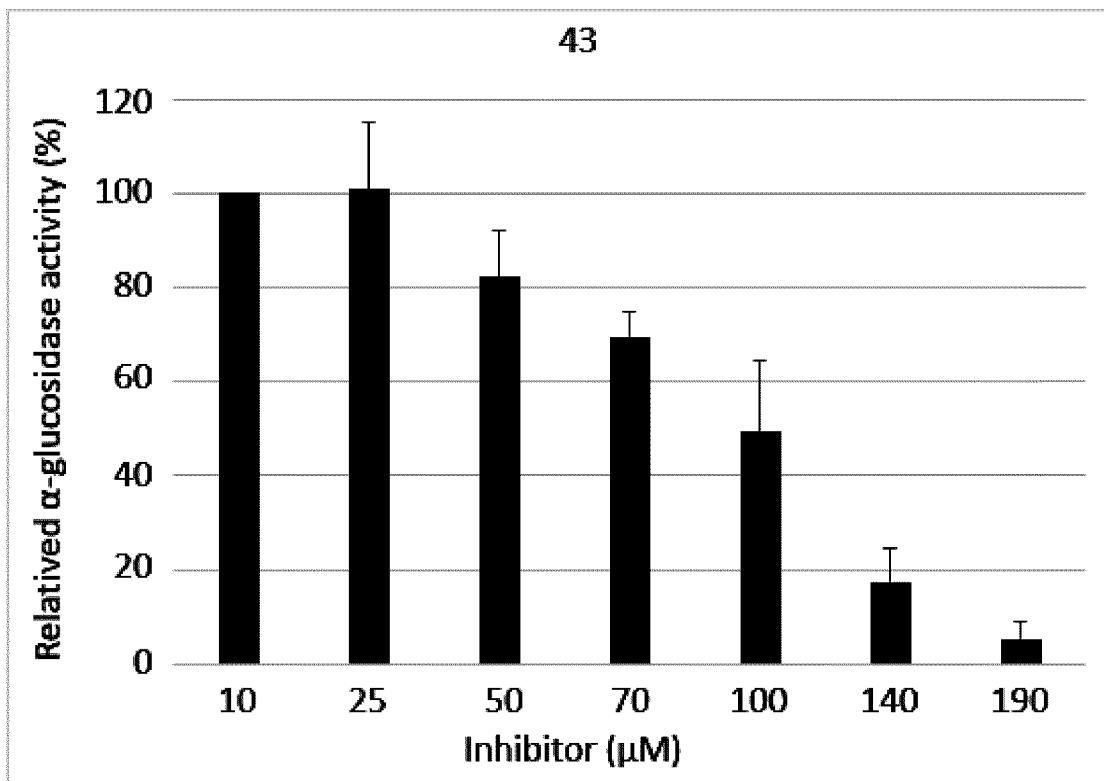
[図3]



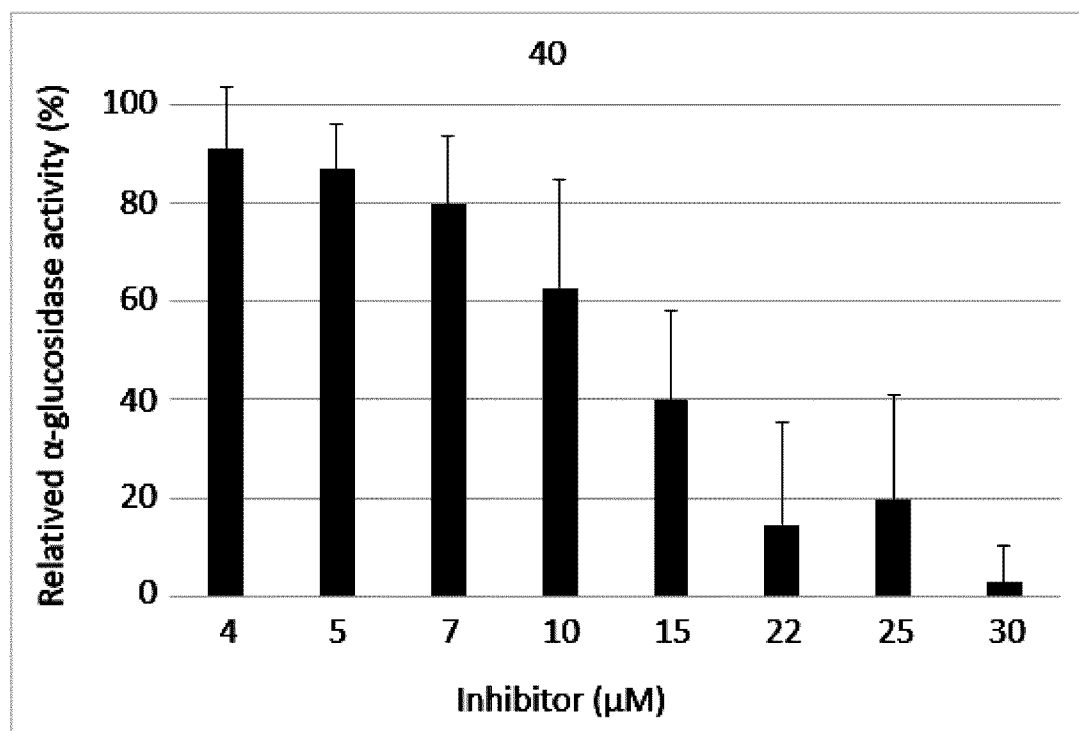
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/012093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61P3/08(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07J9/00(2006.01)i, C07H15/04(2006.01)i, C07H15/203(2006.01)i, C12N15/11(2006.01)i, C12Q1/00(2006.01)i, C12N9/99(2006.01)i, A61K31/7028(2006.01)i, A61K31/7034(2006.01)i, A61K31/704(2006.01)i
FI: C07H15/04 ECSP, A61K31/7028, C07H15/203, A61K31/7034, A61P43/00 111, A61P3/10, A61P3/08, A61K31/704, C07J9/00, C12N9/99, C12N15/11 Z, C12Q1/00 Z

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. A61P3/08, A61P3/10, A61P43/00, C07J9/00, C07H15/04, C07H15/203, C12N15/11, C12Q1/00, C12N9/99, A61K31/7028, A61K31/7034, A61K31/704

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020
Registered utility model specifications of Japan 1996-2020
Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	European Journal of Organic Chemistry, 2018, vol. 2018, no. 39, pp. 5355-5374, DOI 10.1002/ejoc.201801004, pp. 5355, in particular, compound 7	1-2 3-14
X A	Tetrahedron, 2017, vol. 73, no. 27-28, pp. 3923-3931, DOI 10.1016/j.tet.2017.05.069, pp. 3925, 3926, in particular, compounds 23-25, 26-28, 33-35, 40	1-2 3-14
X A	Tetrahedron (2014), 2014, vol. 70, no. 39, pp. 7032-7043, DOI 10.1016/j.tet.2014.06.069, pp. 7033-7035, in particular, compounds 2a, 2b, 2c, 14, 15, 17a	1-2 3-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20.05.2020

Date of mailing of the international search report
02.06.2020

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/012093

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	European Journal of Organic Chemistry, 2014, vol. 2014, no. 25, pp. 5564-5573, DOI 10.1002/ejoc.201402606, p. 5567, in particular, compounds 40-44	1-2 3-14
X A	Carbohydrate Research, 2011, vol. 346, no. 13, pp. 1654-1661, DOI 10.1016/j.carres.2011.03.027, p. 1656, in particular, compounds 28-33	1-2 3-14
X A	Journal of Organic Chemistry, 2010, vol. 75, no. 3, pp. 955-958, DOI 10.1021/jo902306a, p. 956, in particular, compounds 4-7	1-2 3-14
X A	Tetrahedron, 2010, vol. 66, no. 3, pp. 599-604, DOI 10.1016/j.tet.2009.11.082, pp. 600-602, in particular, compounds 5-14, 18-22, 25-26	1-2 3-14
X A	European Journal of Organic Chemistry, 2008, no. 27, pp. 4607-4614, DOI 10.1002/ejoc.200800453, pp. 4608-4610, in particular, compounds 8-9, 11	1-2 3-14
X A	Tetrahedron Letters, 2007, vol. 48, no. 51, pp. 8960-8962, DOI 10.1016/j.tetlet.2007.10.144, p. 8961, in particular, compounds 3a-3h, 5a-5e	1-2 3-14
X A	Tetrahedron Letters, 2005, vol. 46, no. 46, pp. 8047-8051, DOI 10.1016/j.tetlet.2005.09.059, p. 8048, in particular, compounds 3a-3f	1-2 3-14
X A	Tetrahedron, 2000, vol. 56, no. 43, pp. 8525-8531, DOI 10.1016/S0040-4020(00)00775-4, pp. 8526, 8527, in particular, compounds 3a-3g, 5-7	1-2 3-14
X A	Journal of Carbohydrate Chemistry, 2000, vol. 19, no. 6, pp. 661-675, DOI 10.1080/07328300008544109, p. 662, chemical formula 1, p. 666, table 2	1-2 3-14
X A	Tetrahedron, 1997, vol. 53, no. 1, pp. 185-192, DOI 10.1016/S0040-4020(96)00962-3, p. 186, in particular, compounds 2, 3	1-2 3-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/012093

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications, 1995, vol. C51, no. 4, pp. 758-759, DOI 10.1107/50108270194010711, p. 758, in particular, compounds I, II	1-2 3-14
X A	Tetrahedron, 1995, vol. 51, no. 1, pp. 255-272, DOI 10.1016/0040-4020(94)00939-R, p. 257, in particular, compounds 5, 6, 7	1-2 3-14
X A	Tetrahedron Letters, 1993, vol. 34, no. 42, pp. 6757-6760, DOI 10.1016/50040-4039(00)61694-5, p. 6759, in particular, compounds 3a, 4c	1-2 3-14
X A	Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1993, no. 18, pp. 1394-1395, DOI 10.1039/c39930001394, p. 1394, in particular, compounds 5, 6	1-2 3-14
A	JP 2018-16579 A (INSTITUTE PHYSICAL & CHEMICAL RESEACH) 01 February 2018, entire text	1-14
A	Helvetica Chimica Acta, 2003, vol. 86, no. 9, pp. 2998-3036, DOI: 10.1002/hlca.200390245, entire text	1-14
A	European Journal of Organic Chemistry, 2009, vol. 2009, no. 12, pp. 1925-1933, DOI: 10.1002/ejoc.200801301, entire text	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/012093

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2018-16579 A	01.02.2018	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 3/08(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07J 9/00(2006.01)i; C07H 15/04(2006.01)i; C07H 15/203(2006.01)i; C12N 15/11(2006.01)i; C12Q 1/00(2006.01)i; C12N 9/99(2006.01)i; A61K 31/7028(2006.01)i; A61K 31/7034(2006.01)i; A61K 31/704(2006.01)i FI: C07H15/04 E CSP; A61K31/7028; C07H15/203; A61K31/7034; A61P43/00 111; A61P3/10; A61P3/08; A61K31/704; C07J9/00; C12N9/99; C12N15/11 Z; C12Q1/00 Z																							
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61P3/08; A61P3/10; A61P43/00; C07J9/00; C07H15/04; C07H15/203; C12N15/11; C12Q1/00; C12N9/99; A61K31/7028; A61K31/7034; A61K31/704 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年													
日本国実用新案公報	1922-1996年																						
日本国公開実用新案公報	1971-2020年																						
日本国実用新案登録公報	1996-2020年																						
日本国登録実用新案公報	1994-2020年																						
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>European Journal of Organic Chemistry, 2018, Vol.2018, No.39, pp.5355-5374, DOI 10.1002/ejoc.201801004 5355頁、特に、化合物7</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>3-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Tetrahedron, 2017, Vol.73, No.27-28, pp.3923-3931, DOI 10.1016/ j.tet.2017.05.069 3925-3926頁、特に、化合物23-25, 26-28, 33-35, 40</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>3-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Tetrahedron (2014), , 2014, Vol.70, No.39, pp.7032-7043, DOI 10.1016/ j.tet.2014.06.069 7033-7035頁、特に、化合物2a, 2b, 2c, 14, 15, 17a</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>3-14</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	European Journal of Organic Chemistry, 2018, Vol.2018, No.39, pp.5355-5374, DOI 10.1002/ejoc.201801004 5355頁、特に、化合物7	1-2	A		3-14	X	Tetrahedron, 2017, Vol.73, No.27-28, pp.3923-3931, DOI 10.1016/ j.tet.2017.05.069 3925-3926頁、特に、化合物23-25, 26-28, 33-35, 40	1-2	A		3-14	X	Tetrahedron (2014), , 2014, Vol.70, No.39, pp.7032-7043, DOI 10.1016/ j.tet.2014.06.069 7033-7035頁、特に、化合物2a, 2b, 2c, 14, 15, 17a	1-2	A		3-14
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																					
X	European Journal of Organic Chemistry, 2018, Vol.2018, No.39, pp.5355-5374, DOI 10.1002/ejoc.201801004 5355頁、特に、化合物7	1-2																					
A		3-14																					
X	Tetrahedron, 2017, Vol.73, No.27-28, pp.3923-3931, DOI 10.1016/ j.tet.2017.05.069 3925-3926頁、特に、化合物23-25, 26-28, 33-35, 40	1-2																					
A		3-14																					
X	Tetrahedron (2014), , 2014, Vol.70, No.39, pp.7032-7043, DOI 10.1016/ j.tet.2014.06.069 7033-7035頁、特に、化合物2a, 2b, 2c, 14, 15, 17a	1-2																					
A		3-14																					
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。																							
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献																							
国際調査を完了した日 20.05.2020		国際調査報告の発送日 02.06.2020																					
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 安藤 倫世 4P 9837 電話番号 03-3581-1101 内線 3492																					

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	European Journal of Organic Chemistry, 2014, Vol.2014, No.25, pp.5564-5573, DOI 10.1002/ejoc.201402606 5567頁、特に、化合物 4 0 - 4 4	1-2 3-14
X A	Carbohydrate Research, 2011, Vol.346, No.13, pp.1654-1661, DOI 10.1016/j.carres.2011.03.027 1656頁、特に、化合物 2 8 - 3 3	1-2 3-14
X A	Journal of Organic Chemistry, 2010, Vol.75, No.3, pp.955-958, DOI 10.1021/jo902306a 956頁、特に、化合物 4 - 7	1-2 3-14
X A	Tetrahedron, 2010, Vol.66, No.3, pp.599-604, DOI 10.1016/j.tet.2009.11.082 600-602頁、特に、化合物 5 - 1 4, 1 8 - 2 2, 2 5 - 2 6	1-2 3-14
X A	European Journal of Organic Chemistry, 2008, No.27, pp.4607-4614, DOI 10.1002/ejoc.200800453 4608-4610頁、特に、化合物 8 - 9, 1 1	1-2 3-14
X A	Tetrahedron Letters, 2007, Vol.48, No.51, pp.8960-8962, DOI 10.1016/j.tetlet.2007.10.144 8961頁、特に、化合物 3 a - 3 h, 5 a - 5 e	1-2 3-14
X A	Tetrahedron Letters, 2005, Vol.46, No.46, pp.8047-8051, DOI 10.1016/j.tetlet.2005.09.059 8048頁、特に、化合物 3 a - 3 f	1-2 3-14
X A	Tetrahedron, 2000, Vol.56, No.43, pp.8525-8531, DOI 10.1016/S0040-4020(00)00775-4 8526-8527頁、特に、化合物 3 a - 3 g, 5 - 7	1-2 3-14
X A	Journal of Carbohydrate Chemistry, 2000, Vol.19, No.6, pp.661-675, DOI 10.1080/07328300008544109 662頁化学式 1、666頁Table2	1-2 3-14
X A	Tetrahedron, 1997, Vol.53, No.1, pp.185-192, DOI 10.1016/S0040-4020(96)00962-3 186頁、特に、化合物 2, 3	1-2 3-14
X A	Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications, 1995, Vol.C51, No.4, pp.758-759, DOI 10.1107/S0108270194010711 758頁、特に、化合物 I, I I	1-2 3-14
X A	Tetrahedron, 1995, Vol.51, No.1, pp.255-272, DOI 10.1016/0040-4020(94)00939-R 257頁、特に、化合物 5, 6, 7	1-2 3-14

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	Tetrahedron Letters, 1993, Vol.34, No.42, pp.6757-6760, DOI 10.1016/S0040-4039(00)61694-5 6759頁、特に、化合物 3 a, 4 c	1-2
A		3-14
X	Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1993, No.18, pp.1394-1395, DOI 10.1039/c39930001394 1394頁、特に、化合物 5, 6	1-2
A		3-14
A	JP 2018-16579 A (国立研究開発法人理化学研究所) 01.02.2018 (2018 - 02 - 01) 全文	1-14
A	Helvetica Chimica Acta, 2003, Vol.86 No.9, Page.2998-3036, doi : 10.1002/hlca.200390245 全文	1-14
A	European Journal of Organic Chemistry, 2009, Vol.2009 No.12, Page.1925-1933, doi : 10.1002/ejoc.200801301 全文	1-14

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/012093

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2018-16579 A	01.02.2018	(ファミリーなし)	